



Mecanismos de hipersensibilidade e de dessensibilização

**Jornadas de Actualização Diagnóstica em
Dermatologia e Alergologia Veterinárias
Évora, 30 de Abril a 2 de Maio de 2010**

Luís Martins
Departamento de Medicina Veterinária
Instituto de Ciências Agrárias e Ambientais Mediterrânicas
Universidade de Évora



Atopia → Alergia



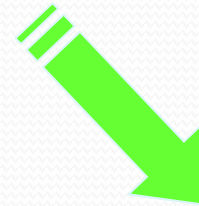
Sensibilização

Produção de IgE após contacto com níveis inócuos de alérgenos ambientais



Reacção Clínica

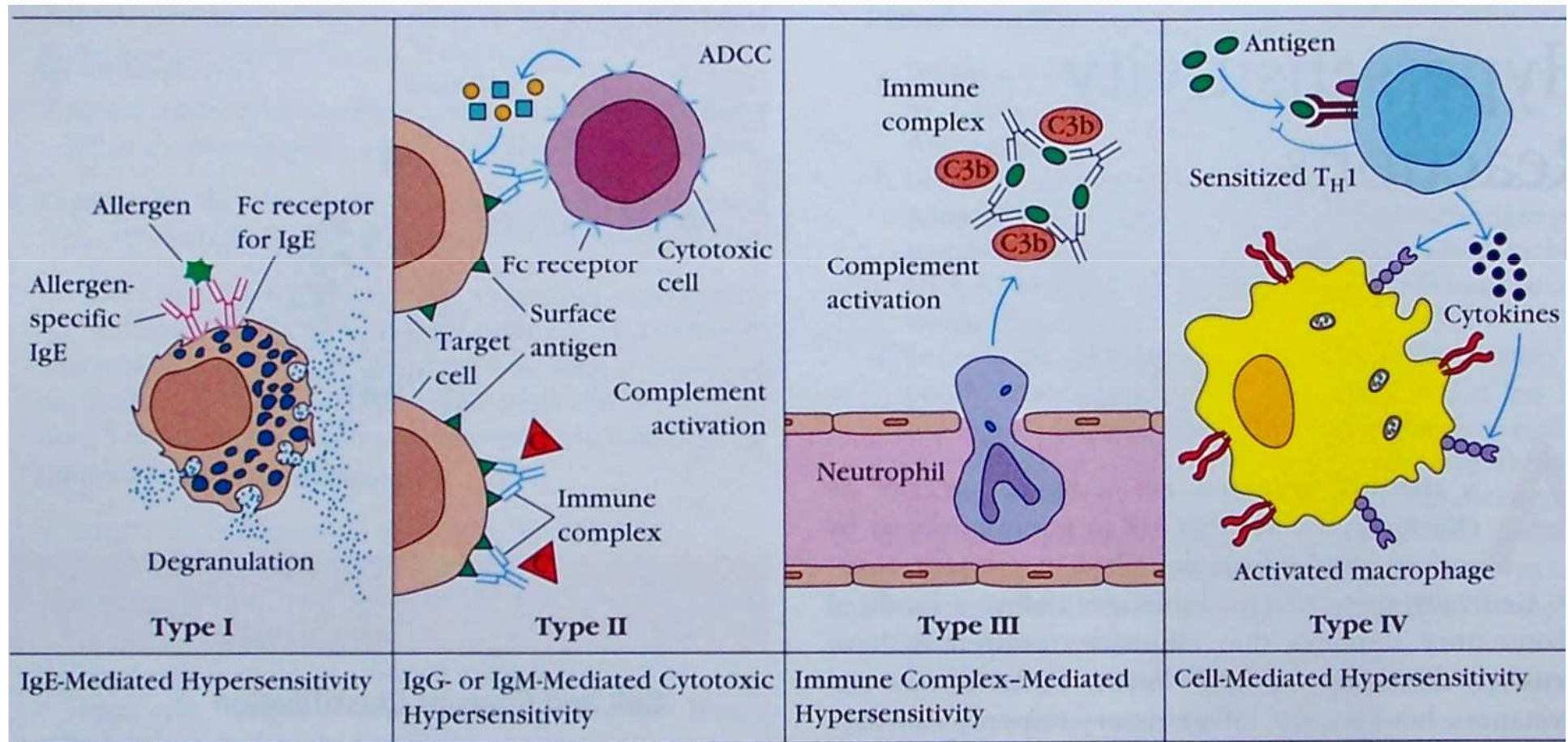
ALÉRGICO



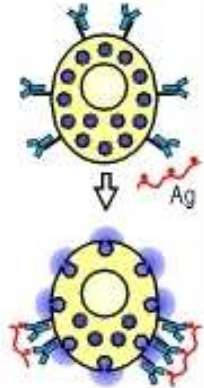
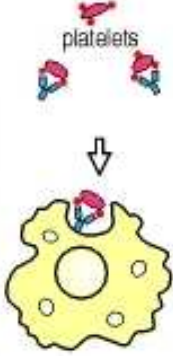
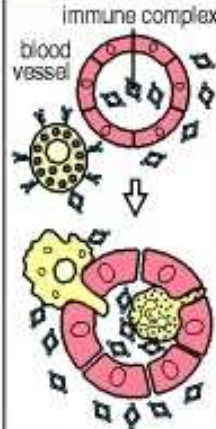
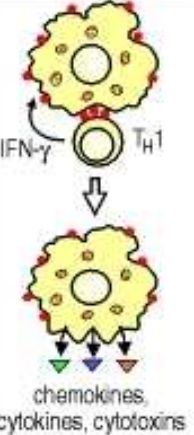
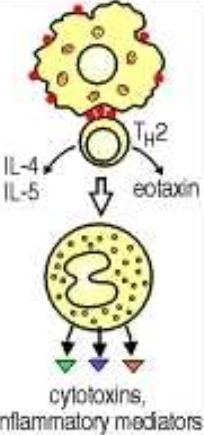
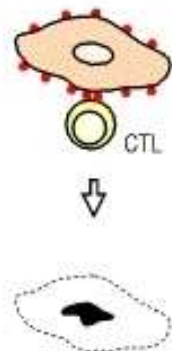
Sem Reacção Clínica

NÃO ALÉRGICO

4 Mecanismos de hipersensibilidade



4 Mecanismos de hipersensibilidade

	Type I	Type II	Type III	Type IV		
Immune reactant	IgE	IgG	IgG	T _H 1 cells	T _H 2 cells	CTL
Antigen	Soluble antigen	Cell- or matrix-associated antigen	Soluble antigen	Soluble antigen	Soluble antigen	Cell-associated antigen
Effector mechanism	Mast-cell activation	FcR ⁺ cells (phagocytes, NK cells)	FcR ⁺ cells Complement	Macrophage activation	Eosinophil activation	Cytotoxicity
						
Example of hypersensitivity reaction	Allergic rhinitis, asthma, systemic anaphylaxis	Some drug allergies (e.g., penicillin)	Serum sickness, Arthus reaction	Contact dermatitis, tuberculin reaction	Chronic asthma, chronic allergic rhinitis	Contact dermatitis

Resposta Alérgica

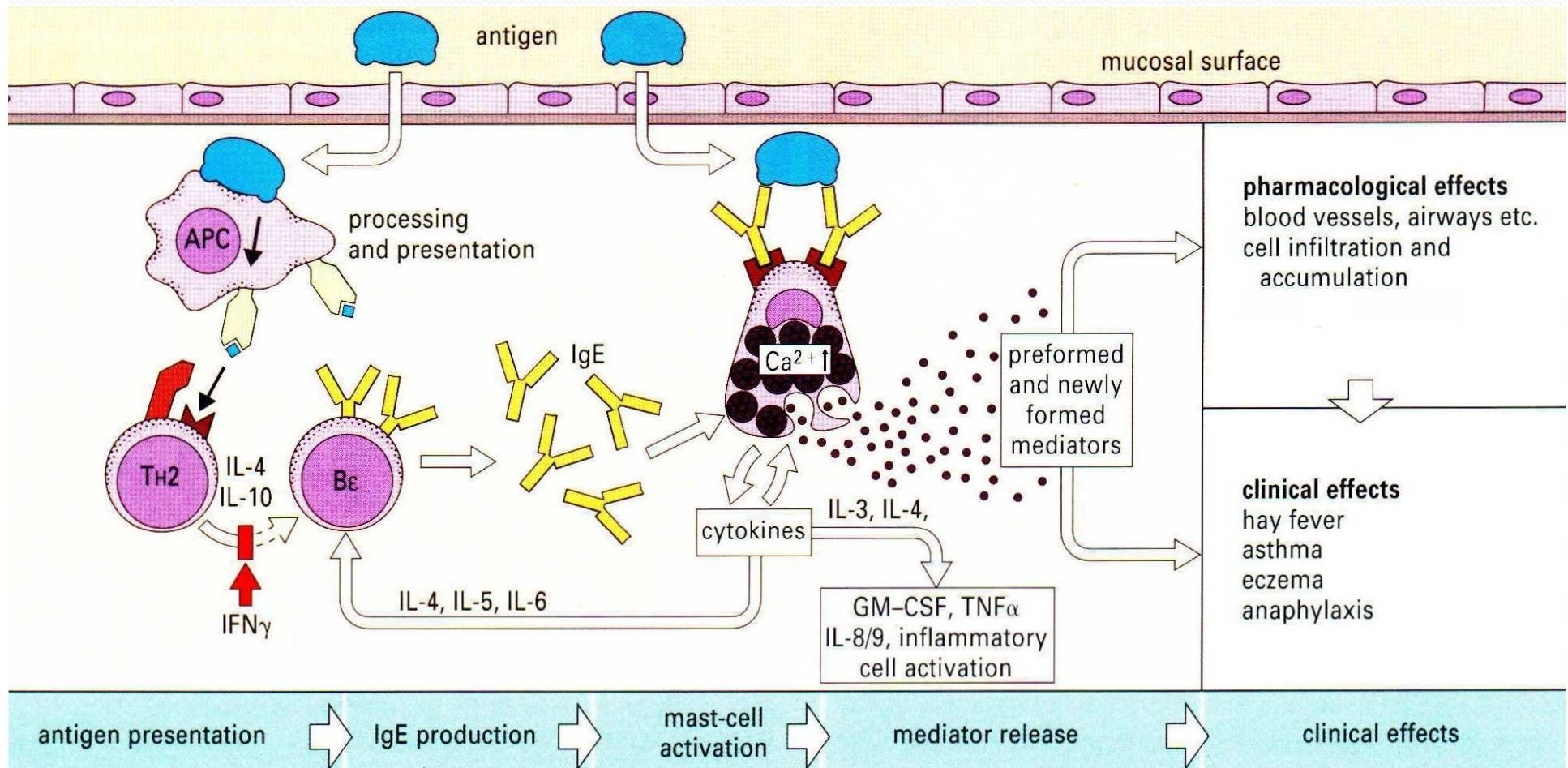
Reacção clínica após sensibilização,
ao novo contacto com o alergénio

Reacção de Hipersensibilidade

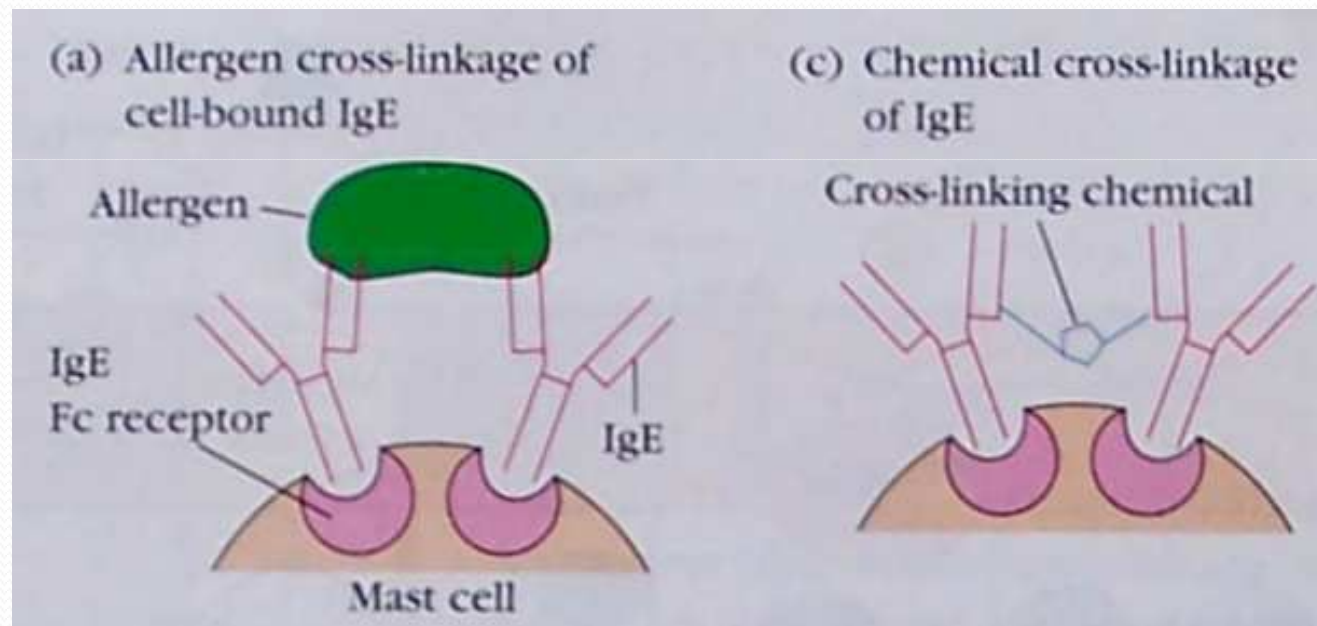
Tipo I

Tipo IV

Hipersensibilidade do tipo I



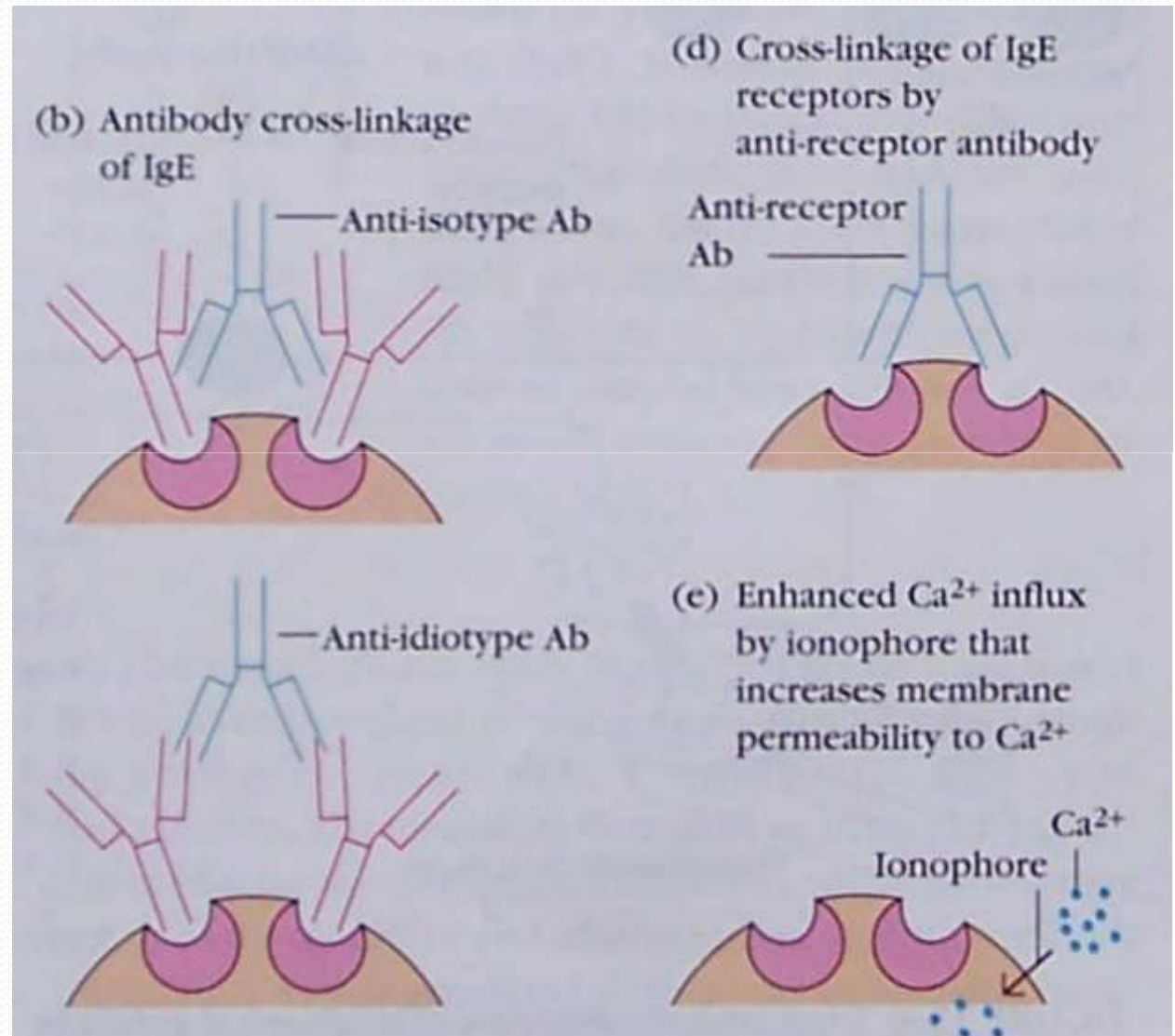
Mecanismos indutores de desgranulação - I



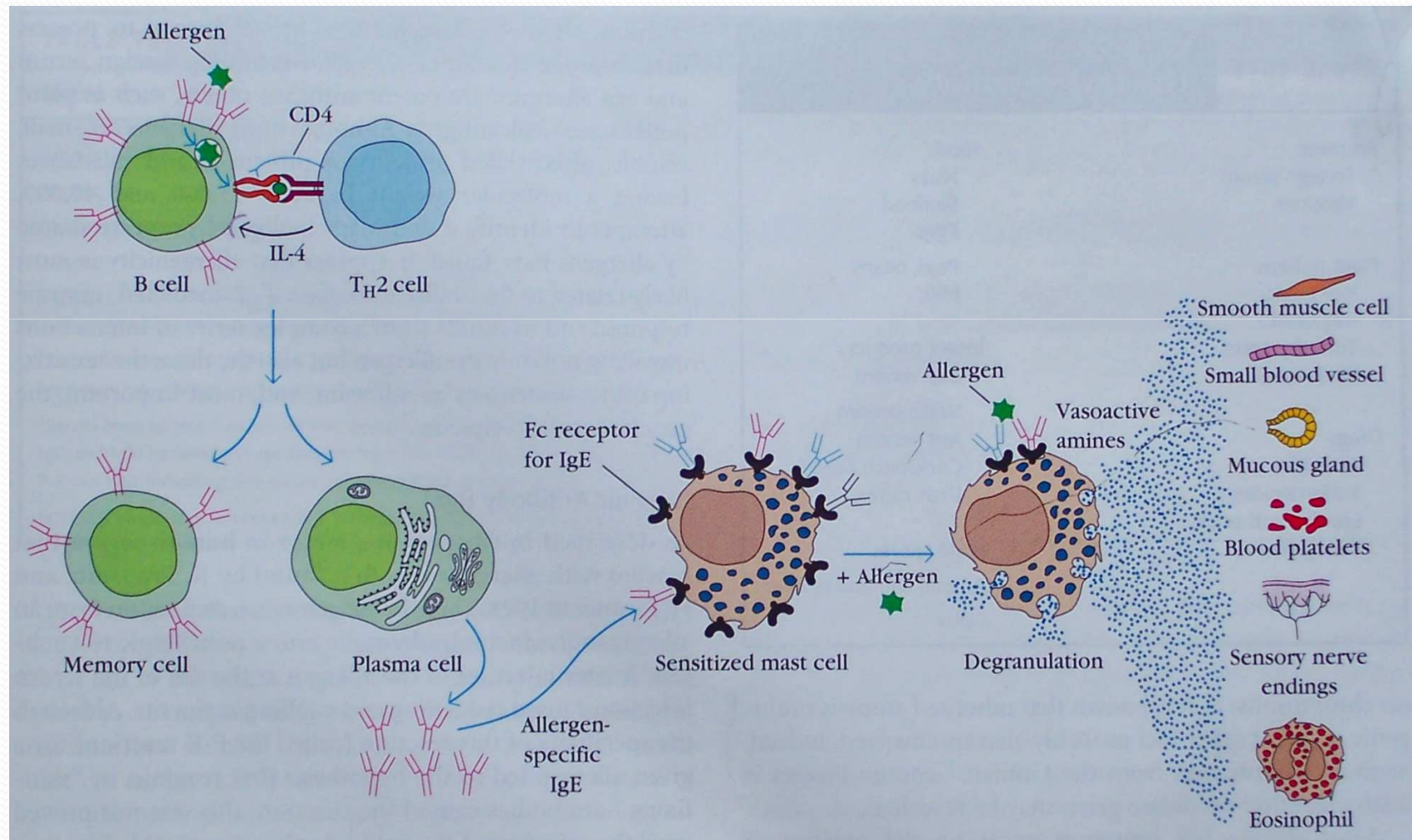
Adaptado de Kindt TJ, Goldsby RA, Osborne BA. Kuby – Immunology 6th Ed. 2007

Mecanismos indutores de desgranulação

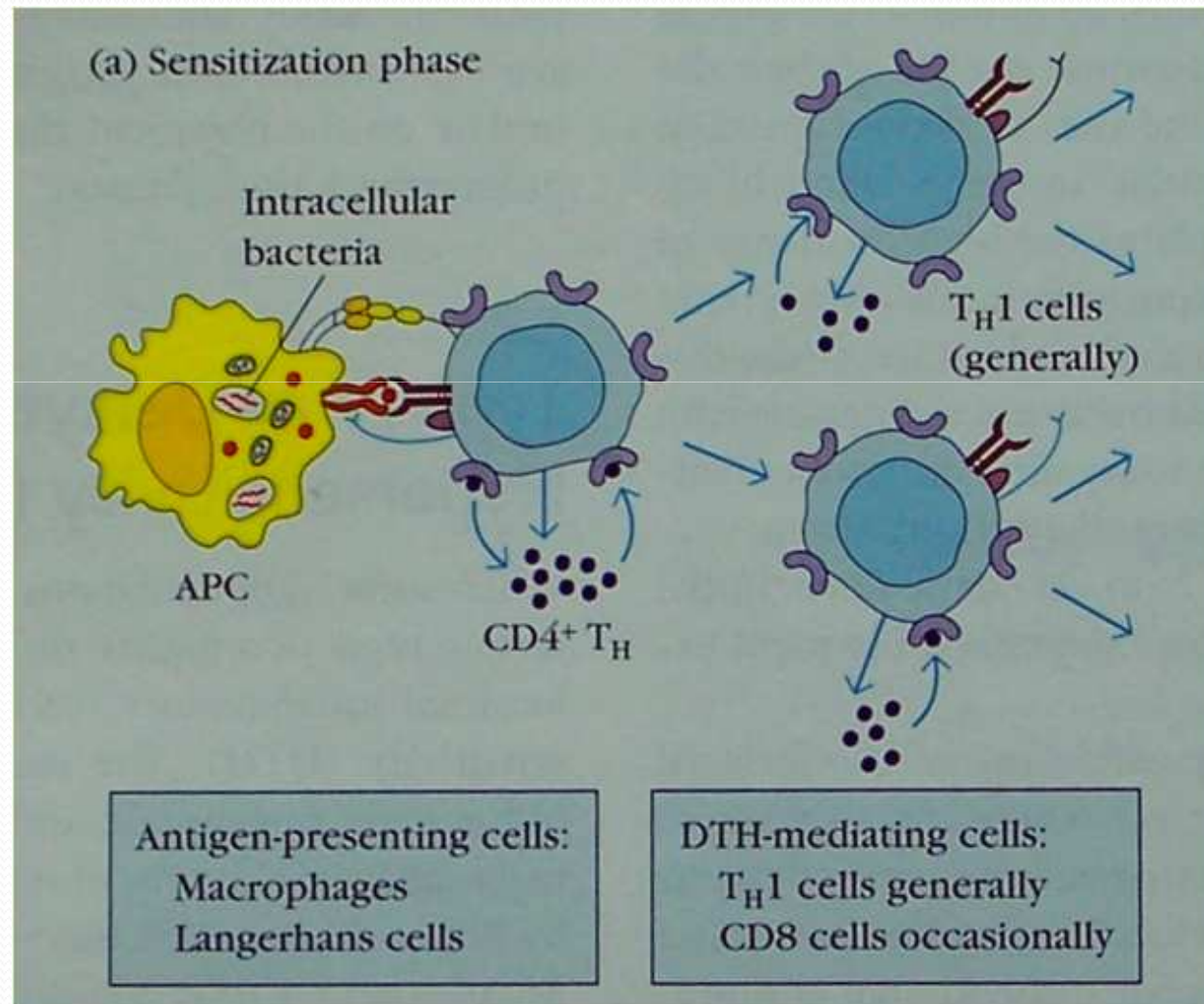
II



Sucessão de acontecimentos para a desgranulação

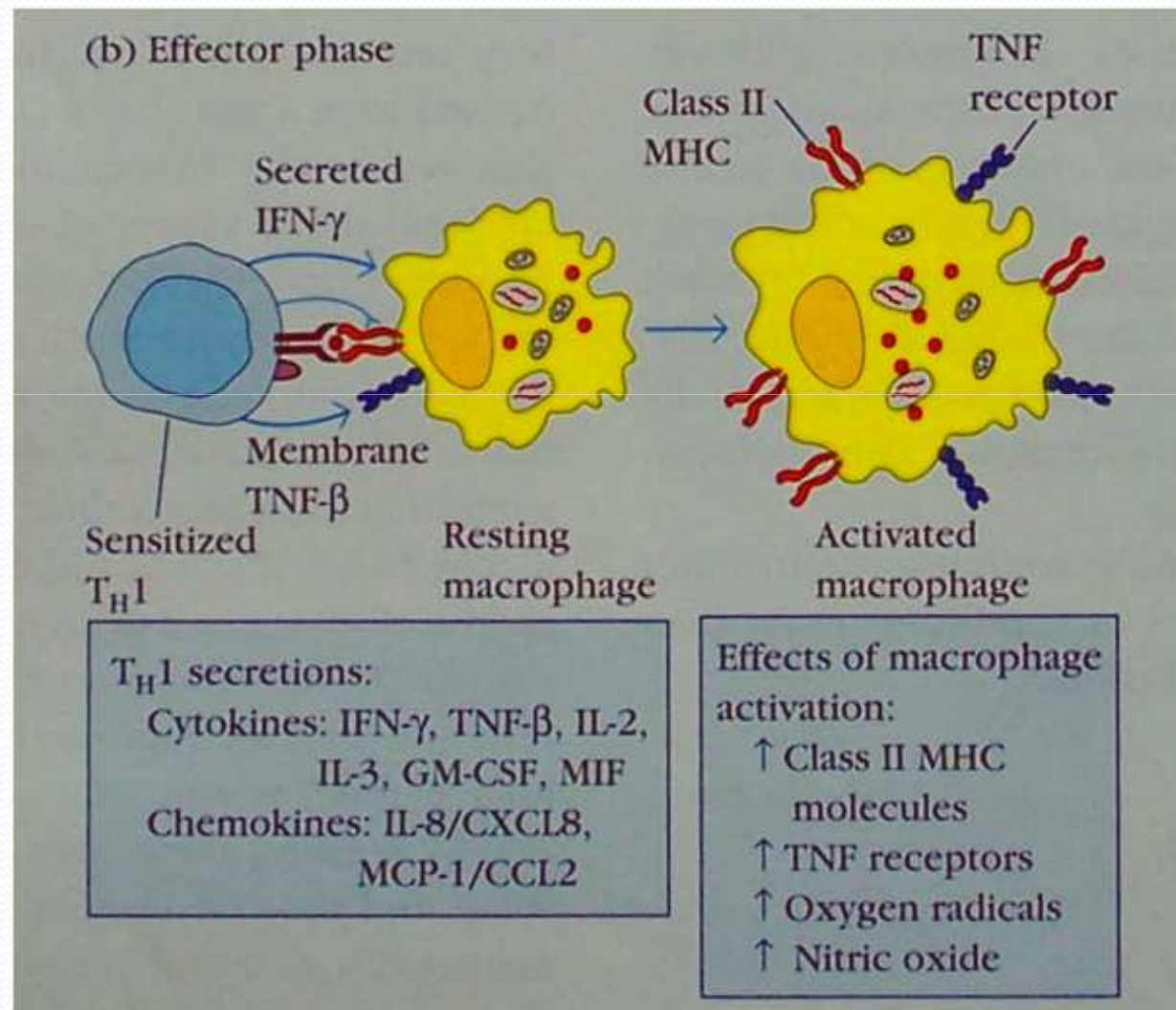


Hipersensibilidade do tipo IV



Adaptado de Kindt TJ, Goldsby RA, Osborne BA. Kuby – Immunology 6th Ed. 2007

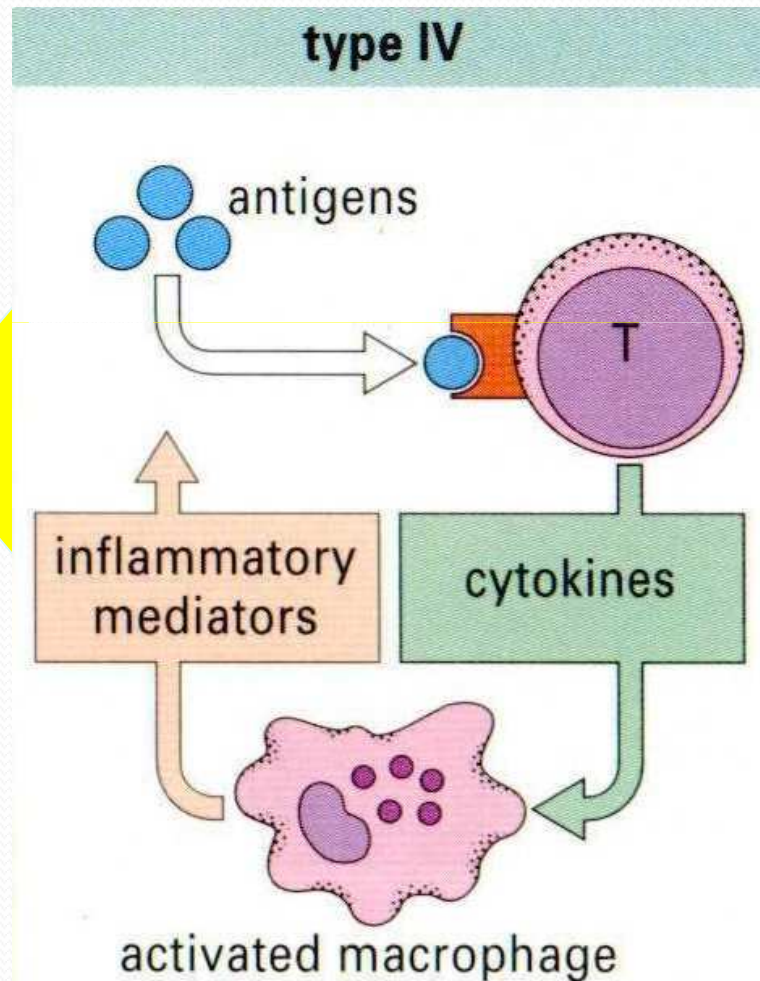
Hipersensibilidade do tipo IV



Adaptado de Kindt TJ, Goldsby RA, Osborne BA. Kuby – Immunology 6th Ed. 2007

Hipersensibilidade do tipo IV

Reacção
inflamatória de
desenvolvimento
lento



Interacção de
antígenos e
células T

Exemplo dos possíveis tipos de hipersensibilidade às penicilinas

Type of reaction	Antibody or lymphocytes induced	Clinical manifestations
I	IgE	Urticaria, systemic anaphylaxis
II	IgM, IgG	Hemolytic anemia
III	IgG	Serum sickness, glomerulonephritis
IV	T _H 1 cells	Contact dermatitis

Possíveis mecanismos favorecedores da sensibilização associados aos alérgenos

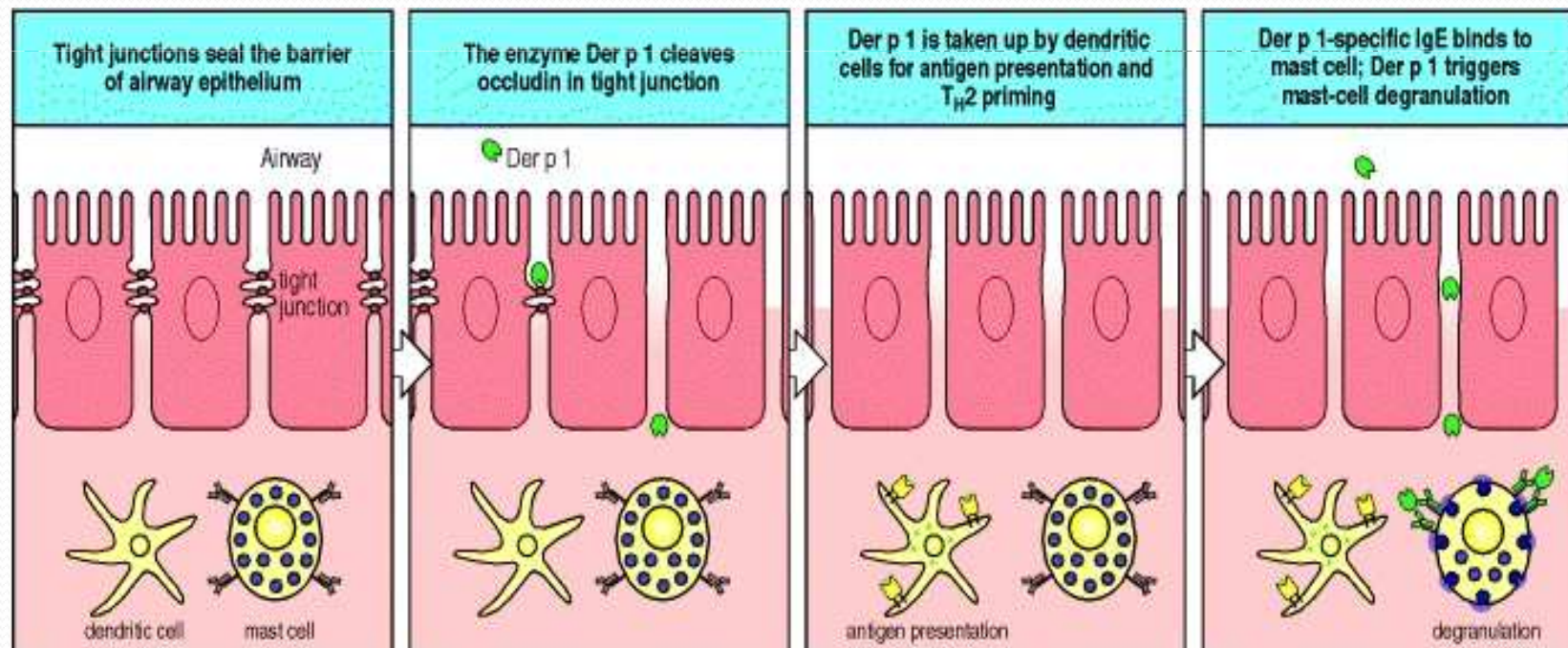
- Actividade enzimática
 - Ex: Proteinase *Der p 1*
 - Pode favorecer a sensibilização a alérgenos não enzimáticos
 - Rotura do CD23 em linfócitos e monócitos
 - Rotura do CD25
- Mecanismos anti-supressores da resposta Th2

Possíveis mecanismos favorecedores da sensibilização associados aos alérgenos

- Resistência à desnaturação térmica
- Diversos alérgenos alimentares

Possíveis mecanismos favorecedores da sensibilização associados aos alérgenos

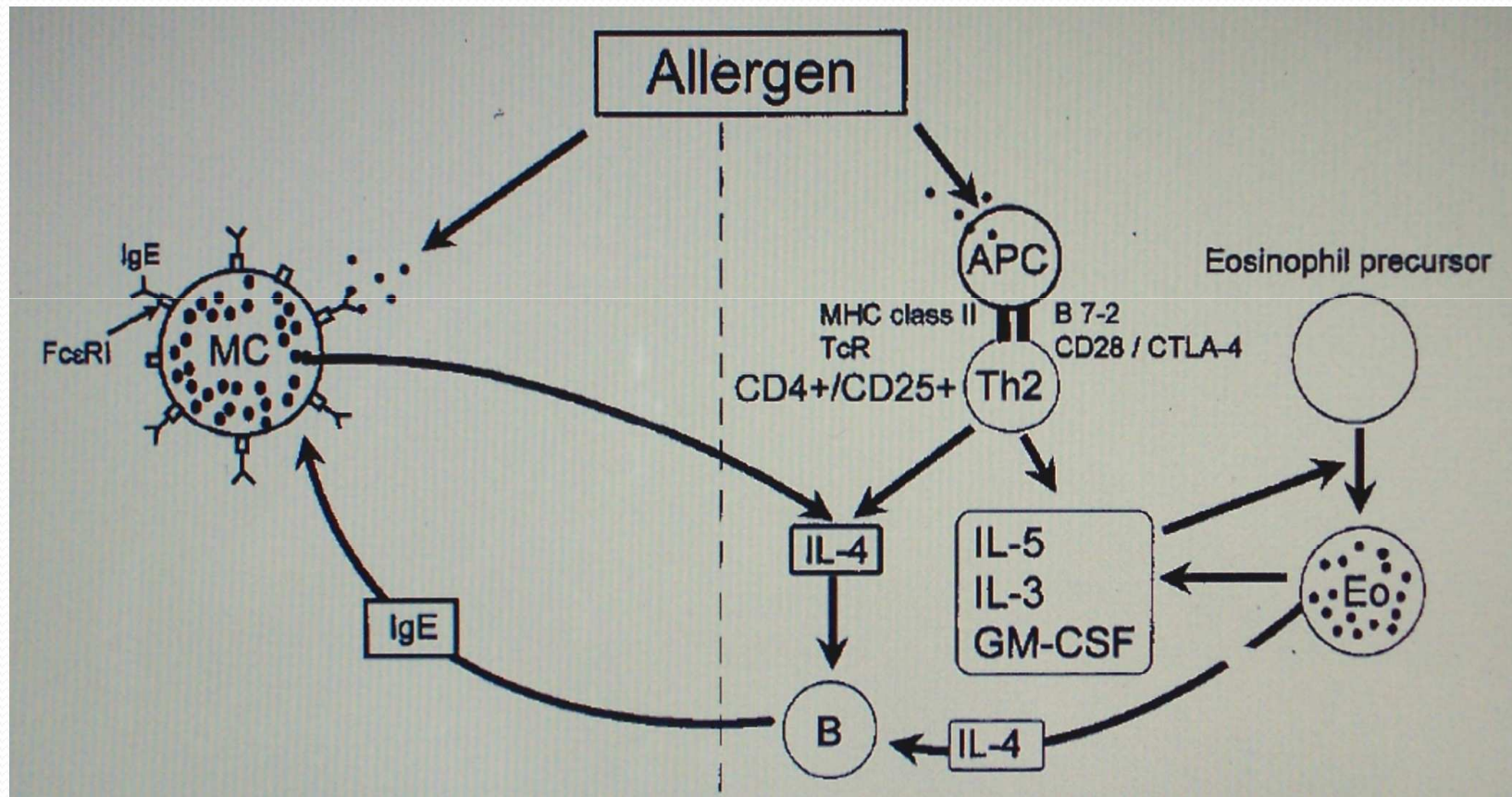
- Actividade enzimática
- Ex: Proteinase *Der p 1*



Propriedades dos alérgenos inalados que podem favorecer a sua alergenicidade

Protein	Only proteins induce T-cell responses
Enzymatically active	Allergens are often proteases
Low dose	Favors activation of IL-4-producing CD4 T cells
Low molecular weight	Allergen can diffuse out of particle into mucus
High solubility	Allergen can be readily eluted from particle
Stable	Allergen can survive in desiccated particle
Contains peptides that bind host MHC class II	Required for T-cell priming

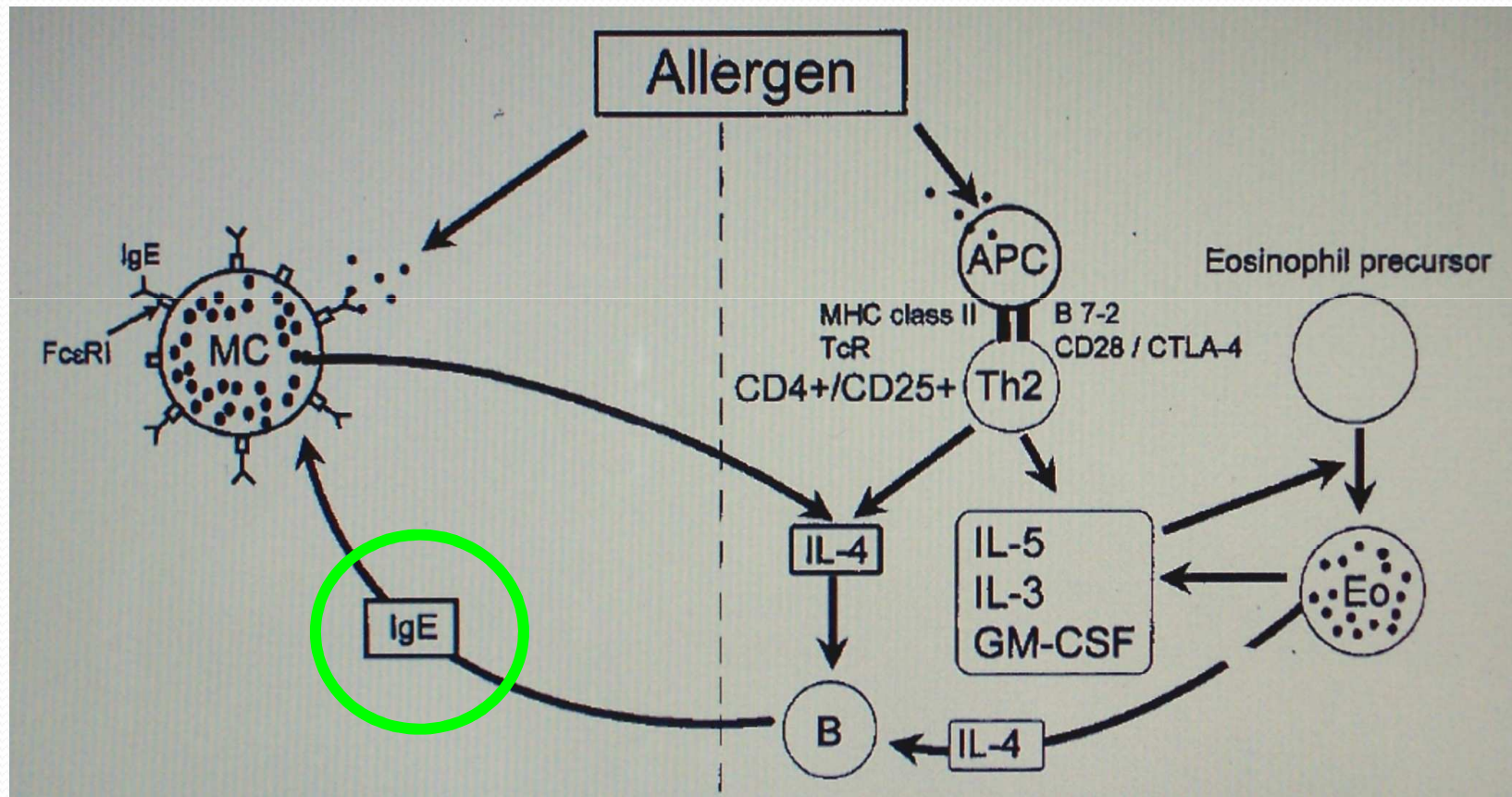
Sensibilização e Alergia



Mecanismo efector

Mecanismo sensibilizante

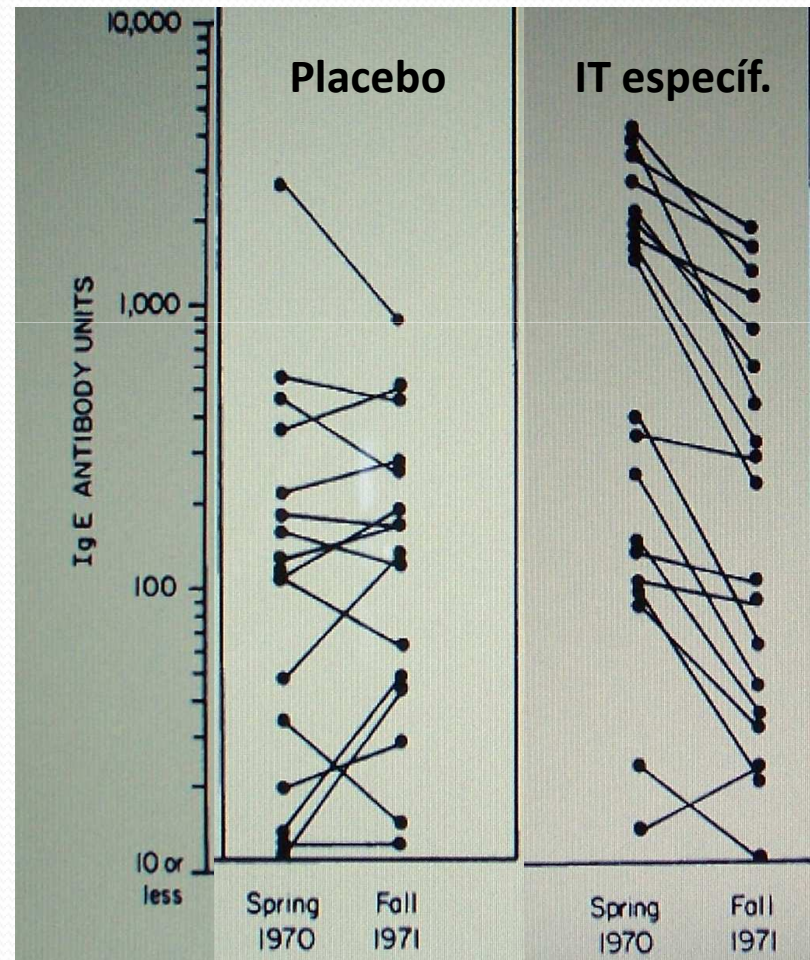
Efeito da Imunoterapia sobre IgE e IgG



Mecanismo efector

Mecanismo sensibilizante

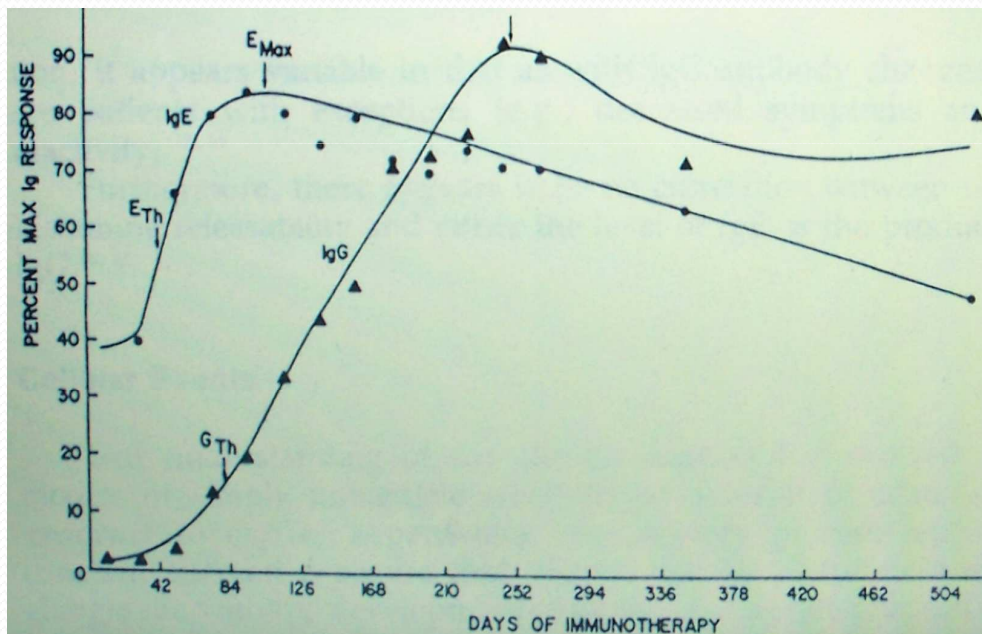
Efeito da Imunoterapia sobre a IgE específica para pólenes



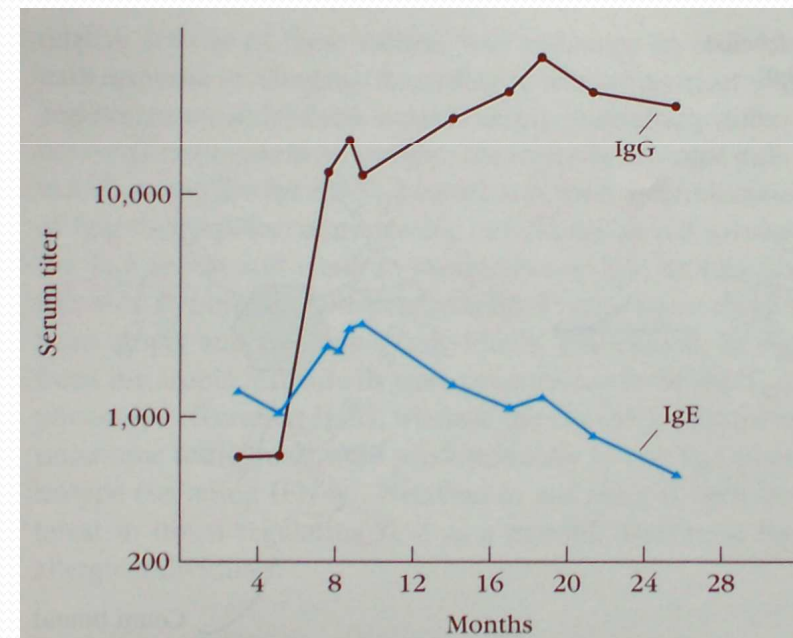
Adaptado de Lichtenstein LM *et al.* J Clin Invest. 1973; 52: 472-82

Efeito da Imunoterapia sobre as IgE e IgG específicas para pólenes

G_{Max}

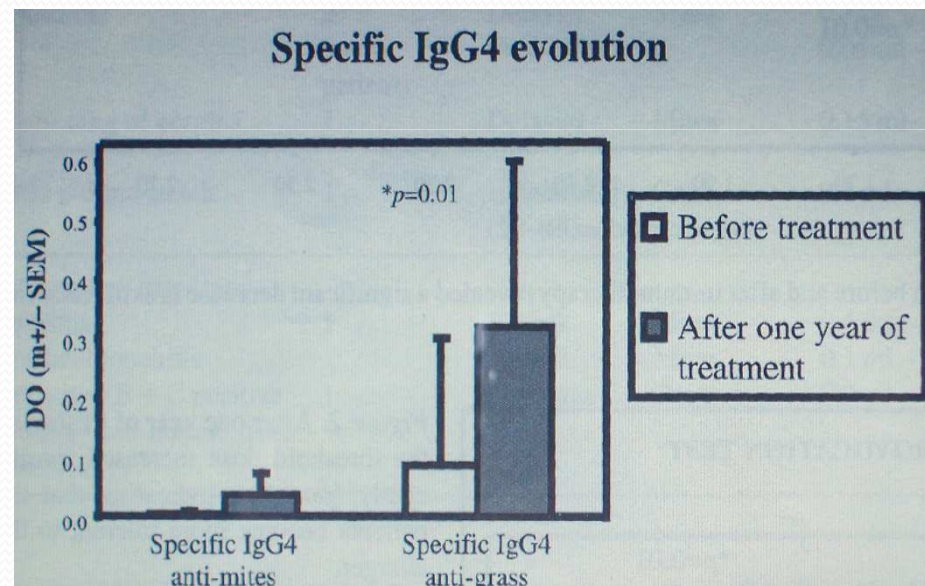
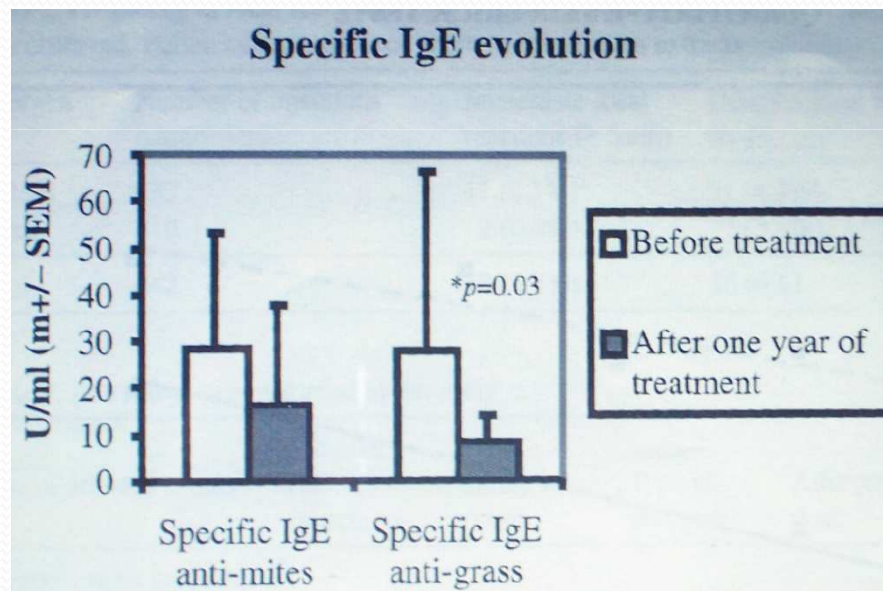


Creticos PS *et al.* J Allergy Clin Immunol 1984; 73: 102-108



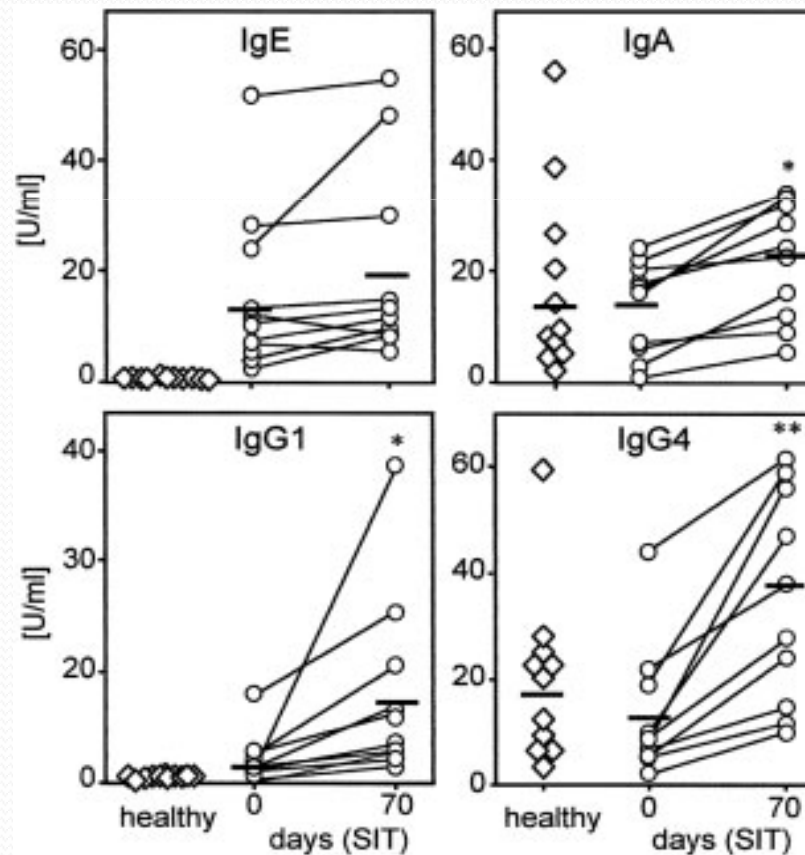
Kindt TJ, Goldsby RA, Osborne BA. Kuby – Immunology 6th Ed. 2007

Efeito da Immunoterapia sobre a IgE e a IgG4 específicas para ácaros e pólen de gramíneas



Efeito da Imunoterapia sobre diferentes imunoglobulinas específicas

- IgE: Elevação inicial e redução tardia
- IgG1: Elevação
- IgG4: Elevação
- IgA: Elevação



Possíveis efeitos da elevação dos níveis de IgG

- Competição com as IgE pelos mesmos alérgenos (IgG bloqueantes)



Requer concentrações elevadas de IgG específicas e baixas de alérgenos

Pode inibir o desenvolvimento de reacção anafiláctica IgE-mediada

Mecanismos na base da mudança de isotipo:

IgE → IgG

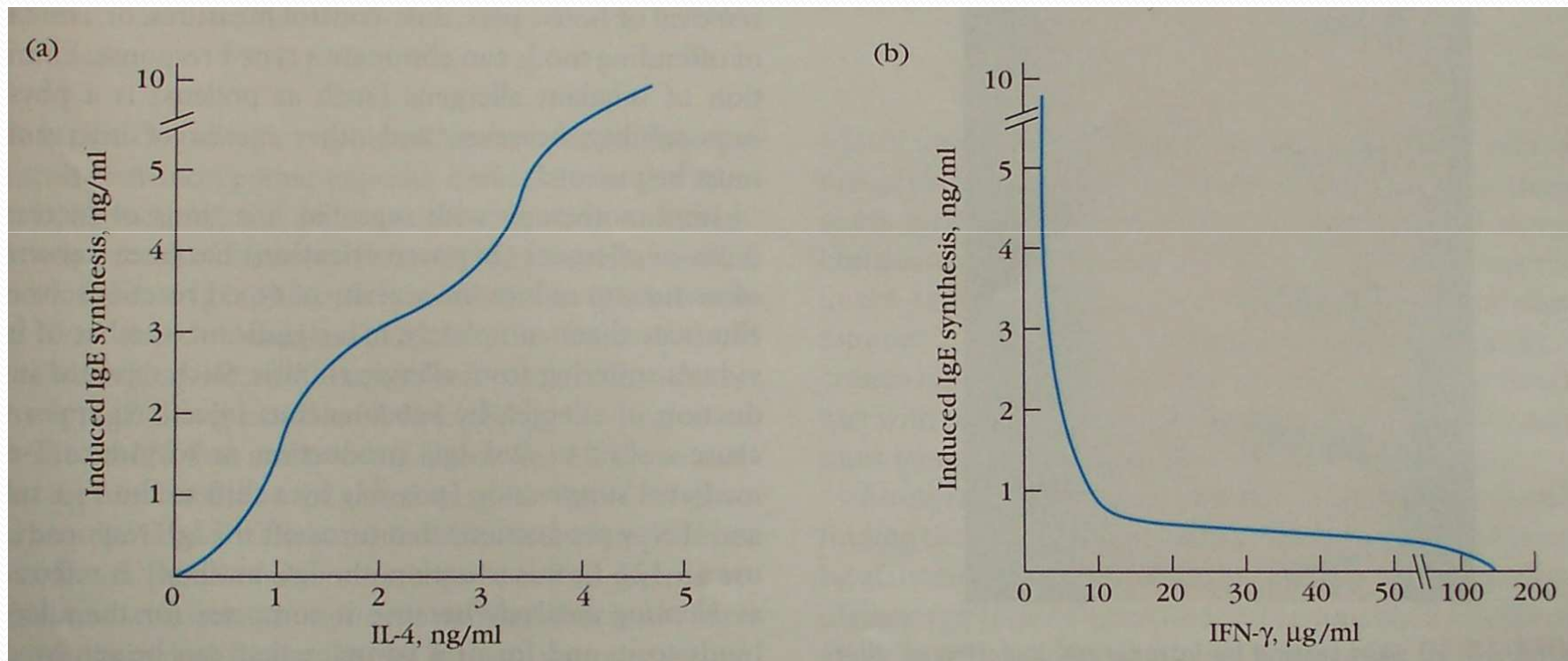
- As variações nos níveis de IgE e de IgG parecem relacionadas com modificações no padrão de produção de interleucinas:

Diminuição de IL-4

Aumento de IFN- γ , IL-10 e TGF- β

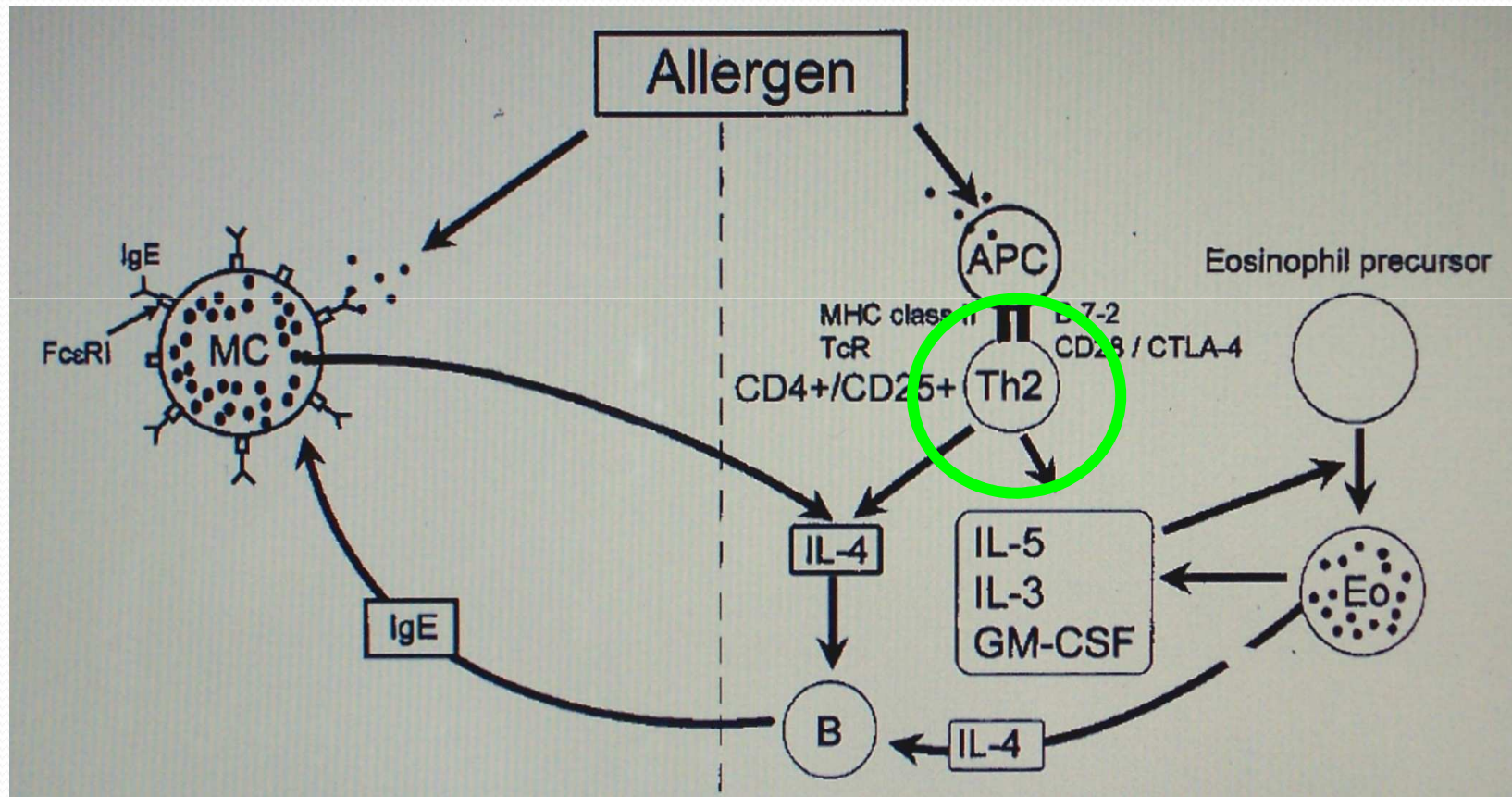
Mecanismos na base da mudança de isotipo:

IgE → IgG

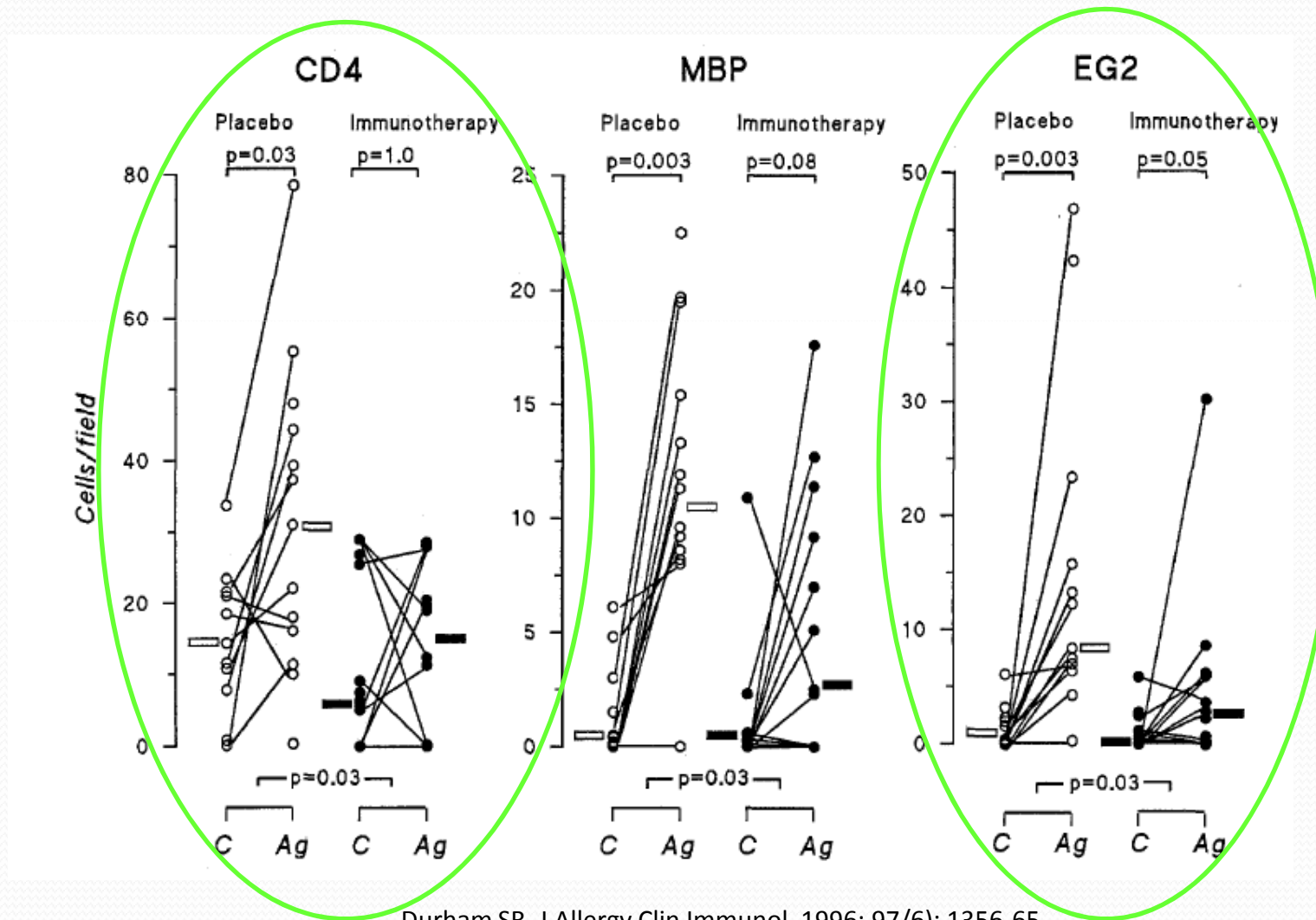


Efeito da concentração de IL-4 e de IFN-γ na produção *in vitro* de IgE

Efeitos da Imunoterapia ao nível das células T

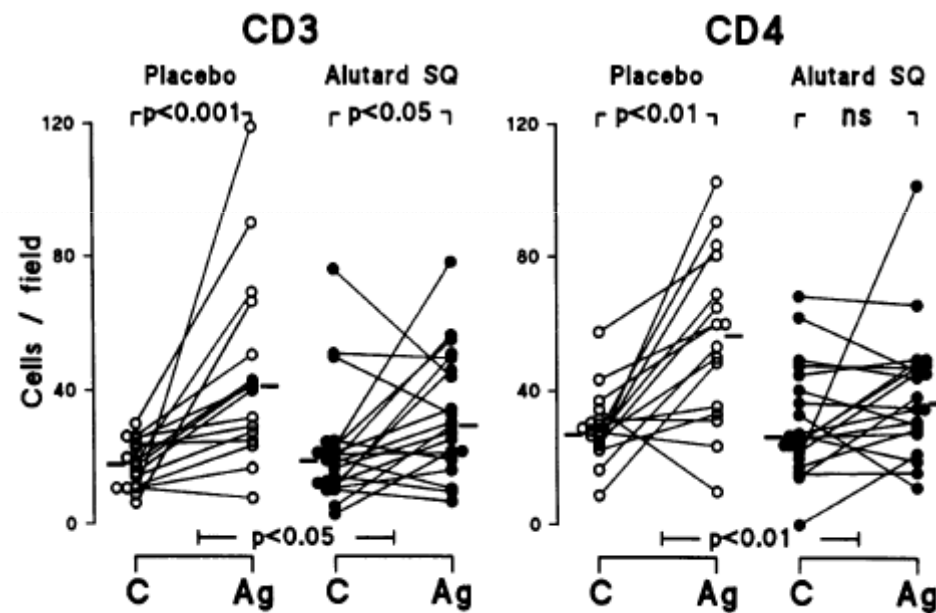


Efeitos da Imunoterapia na chamada de células T (e de eosinófilos) aos órgãos alvo

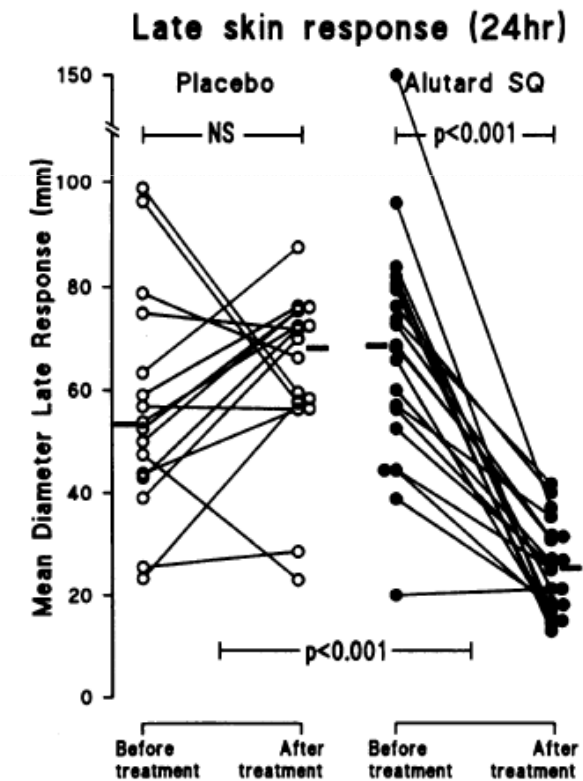


Efeitos da Imunoterapia na chamada de células T aos órgãos alvo

Diminuição do nº células T na reacção alérgica tardia cutânea

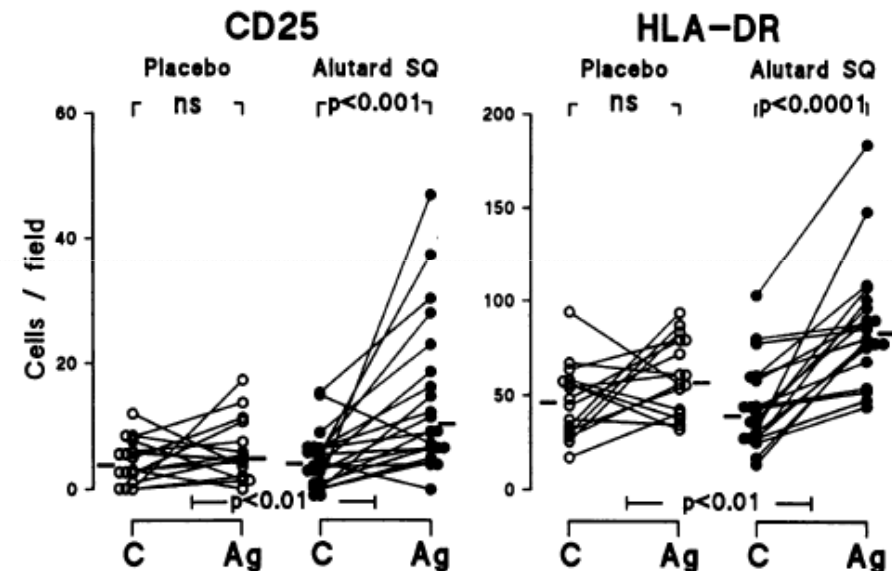
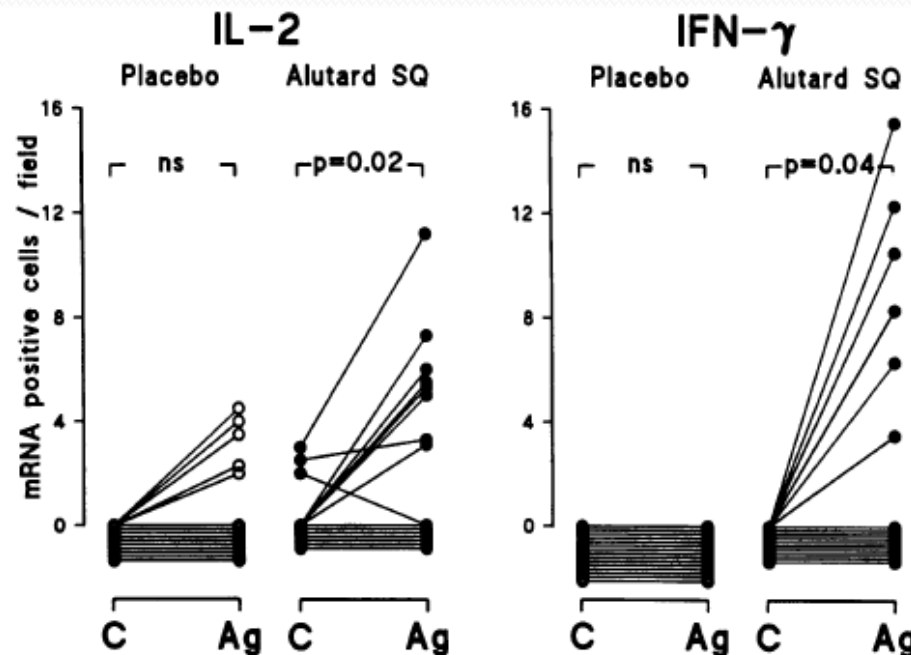


Diminuição da reacção cutânea nos testes ID



Efeitos da Imunoterapia na chamada de células T aos órgãos alvo

Aumento da expressão do fenótipo regulador e de células apresentadoras de Ag



...e de IL do padrão Th1

Efeitos da Imunoterapia no reequilíbrio Th2 → Th1

- **Elevação isolada de IL Th1**

Varney VA *et al*, J Clin Invest. 1993; 92(2): 644-51.

Lack G *et al*, J Allergy Clin Immunol. 1997; 99(4): 530-8

- **Redução isolada de IL Th2**

Benjaponpitak S *et al*, J Allergy Clin Immunol. 1993; 103(3): 468-5

Secrist H *et al*, J Exp Med. 1993; 178(6): 2123-30

Akoum H *et al*, Immunology 1996; 87(4): 593-8

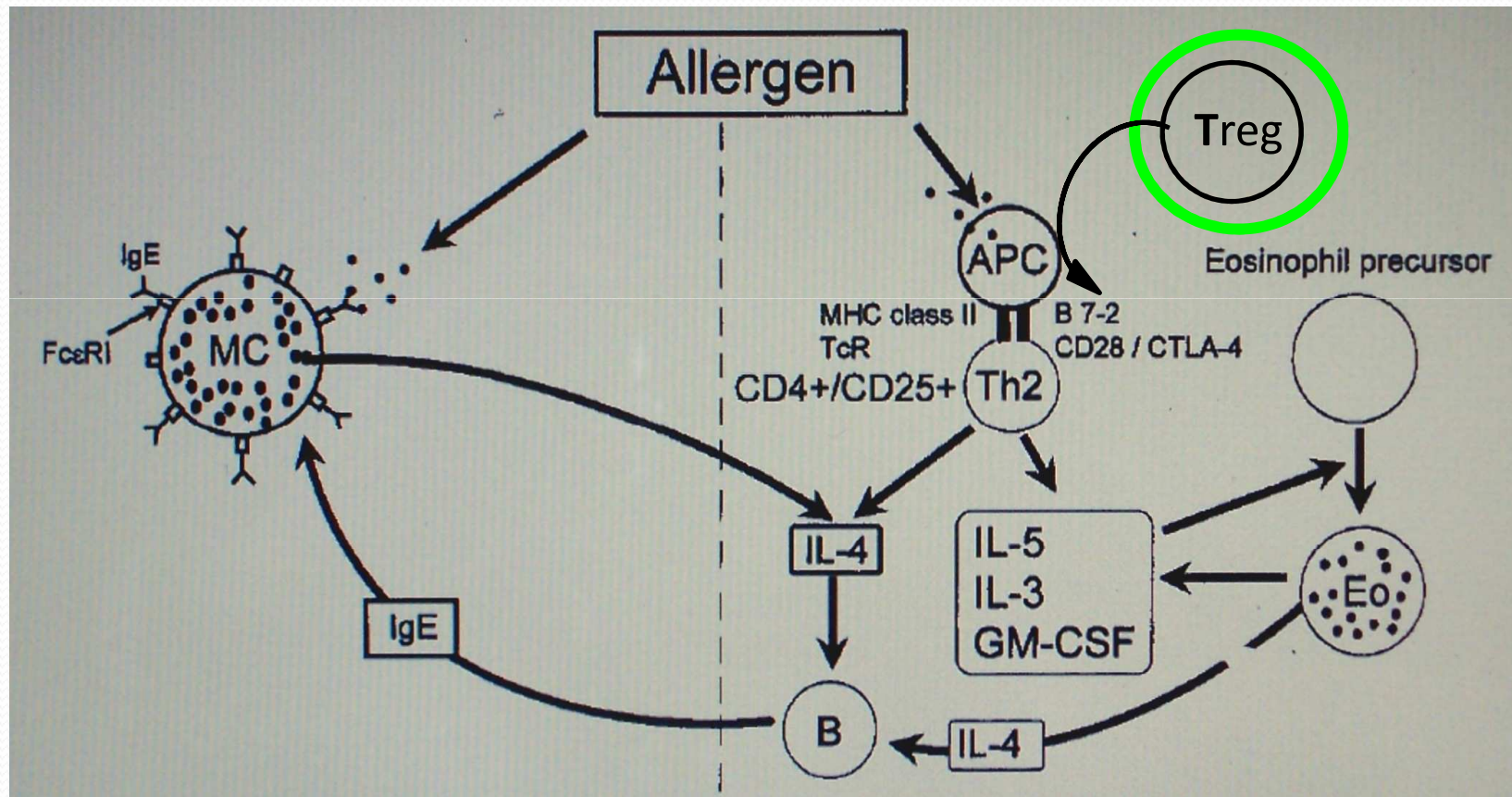
Meissner N *et al*, Clin Exp Allergy 1999; 29(5): 618-25

- **Elevação de IL Th1 e redução de Th2**

Jutel M *et al*, J Immunol. 1995; 154(8): 4187-94

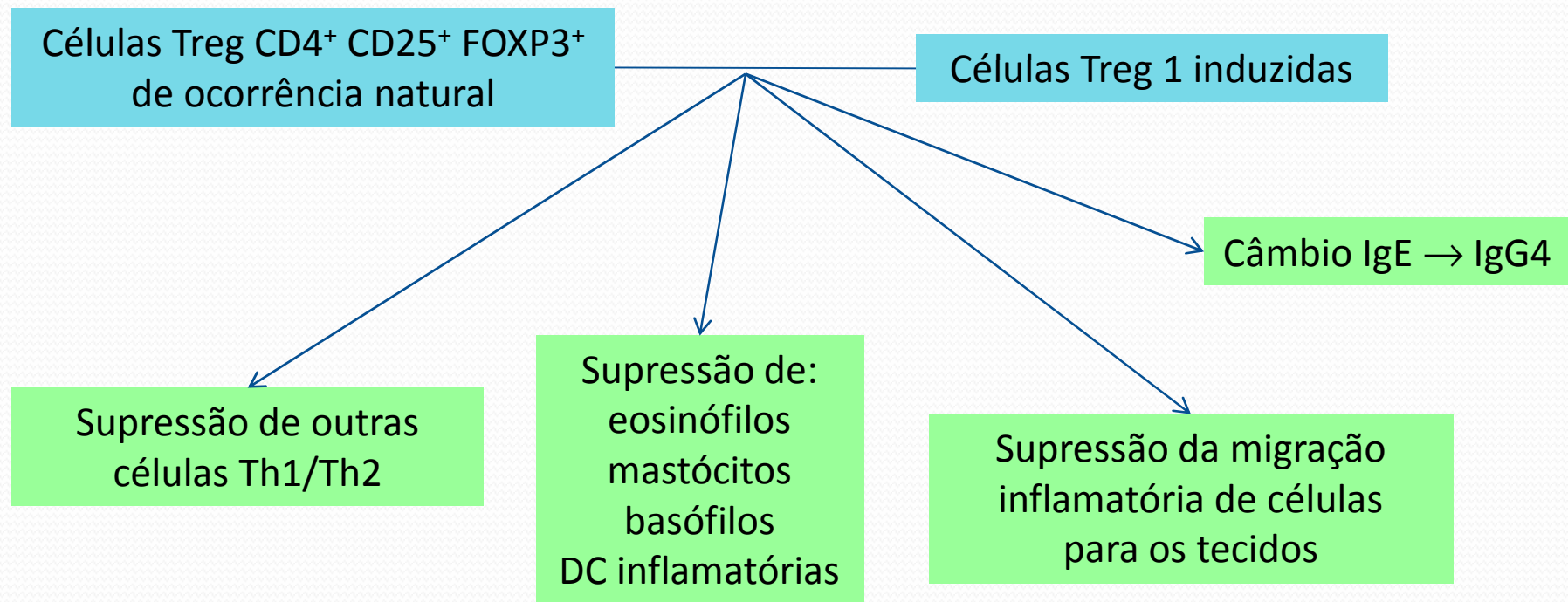
Bellinghausen I *et al*, J Immunol. 1997; 27(5): 1131-9

Efeitos da Imunoterapia ao nível das células Treg



Células Treg e alergia

- Indução de estado de tolerância nas células T
➡ Chave para uma reacção imunológica saudável aos alérgenos



Células T e
reequilíbrio do
mosaico de
Interleucinas:

Quais os
mecanismos?

- **Incremento de células T com fenótipo supressor (CD8⁺)**
- **Incremento de células T com fenótipo regulador (CD4⁺ CD25⁺)**
- ...

IT e resposta T supressora:

- **Incremento de células T supressoras (CD8⁺)**

Canonica GW et al, J Immunology 1979; 123(6): 2669-72

- **Incremento de células T supressoras capazes de inibir a proliferação alérgénio-induzida de células T *in vitro***

Rocklin RE et al, New England J Med.1980; 302(22): 1213-9

- **Após IT a proliferação alérgénio-induzida de células T *in vitro* aumentou nas células T CD8 e diminuiu nas CD4**

Hsieh K-H, J Allergy Clin Immunol. 1984; 74(1):34-40

Imunoterapia com subunidades peptídicas de alergénios

Células Treg:
Produção de
IL-10 e TGF- β

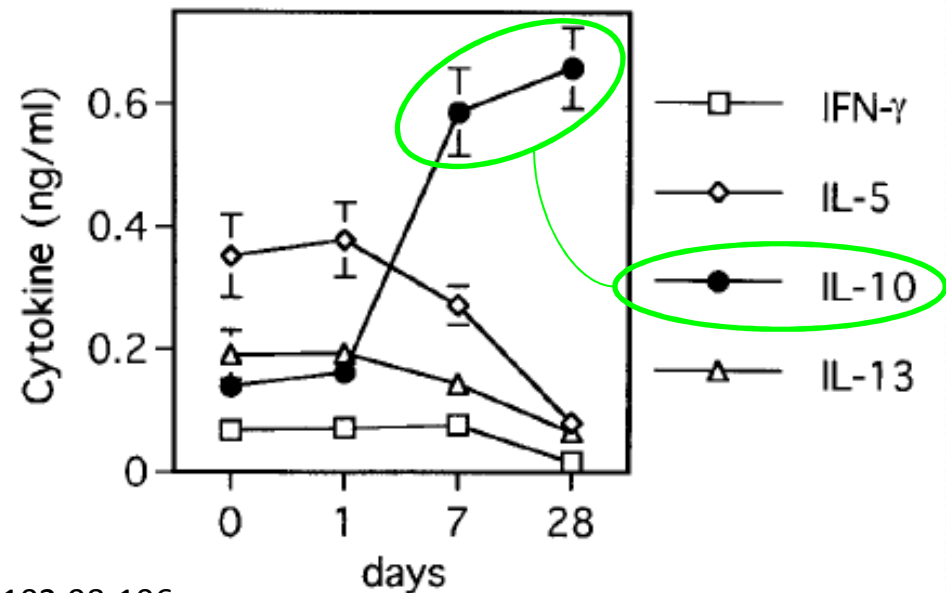
- **Inibição da produção de IgE específica**
- **Indução da produção de IgG4 específica**
- **Indução da produção de IgA específica**
- **Redução da libertação de IL pró-inflamatórias pelos mastócitos**
- **Downregulation de Fc ϵ RI nas células de Langerhans**

Efeitos da IT sobre as células Treg

Imunoterapia bem sucedida para Veneno de Abelha:

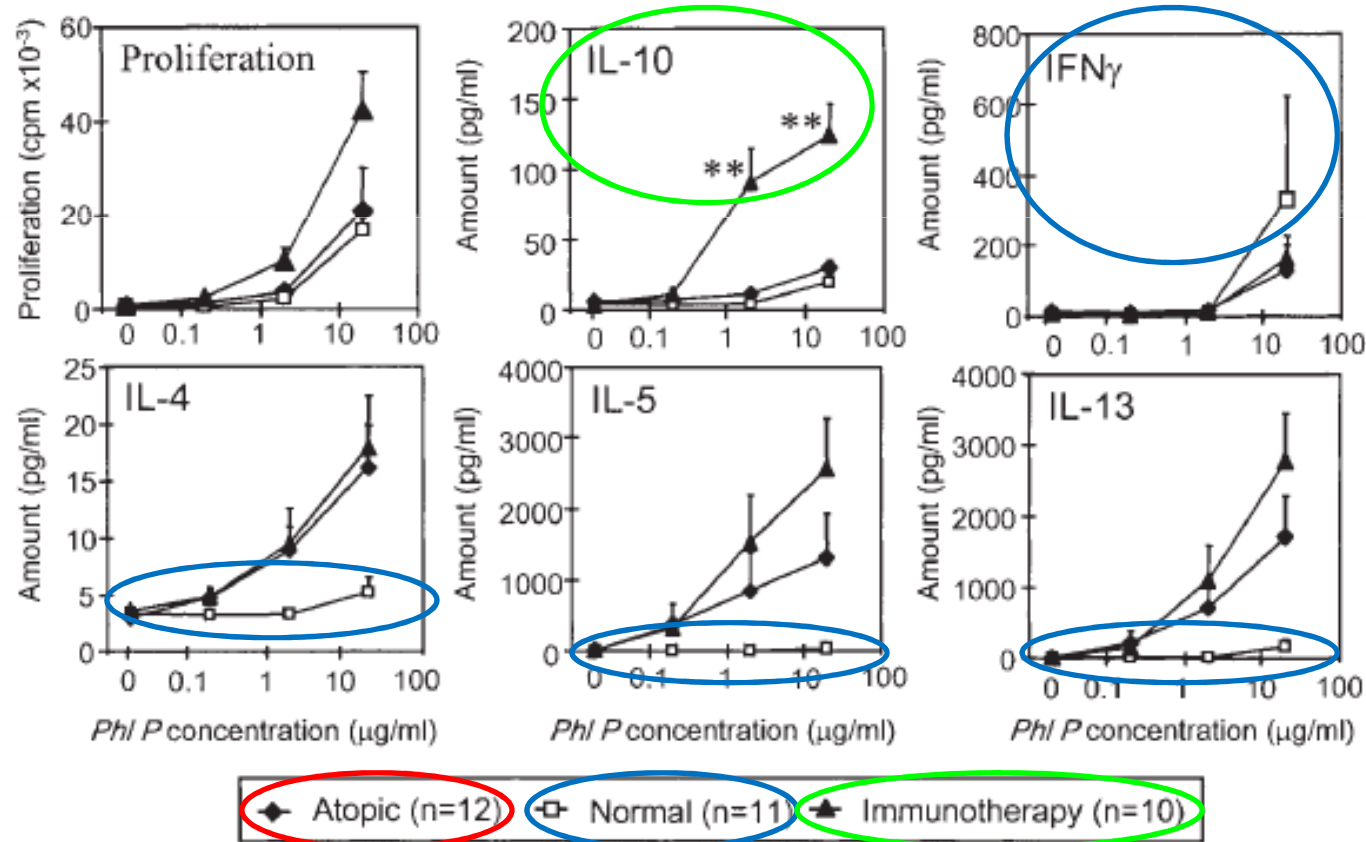
PBMC

- ↑↑ Produção IL-10 pelas células Treg (CD4⁺ CD25⁺)
- ↓ Produção de IL-5, IL-13 e IFN- γ Ag-específica
- ↓ Proliferação específica para PLA



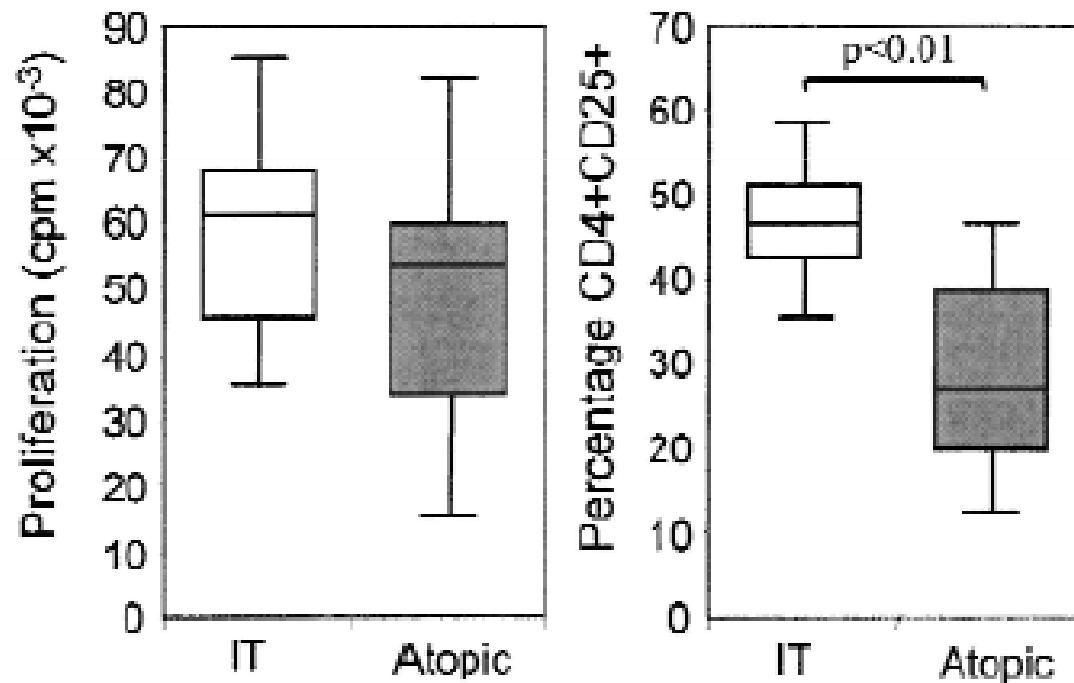
Efeitos da IT sobre as células Treg

Proliferação de PBMC e produção de IL após estimulação Ag durante a IT



Efeitos da IT sobre as células Treg

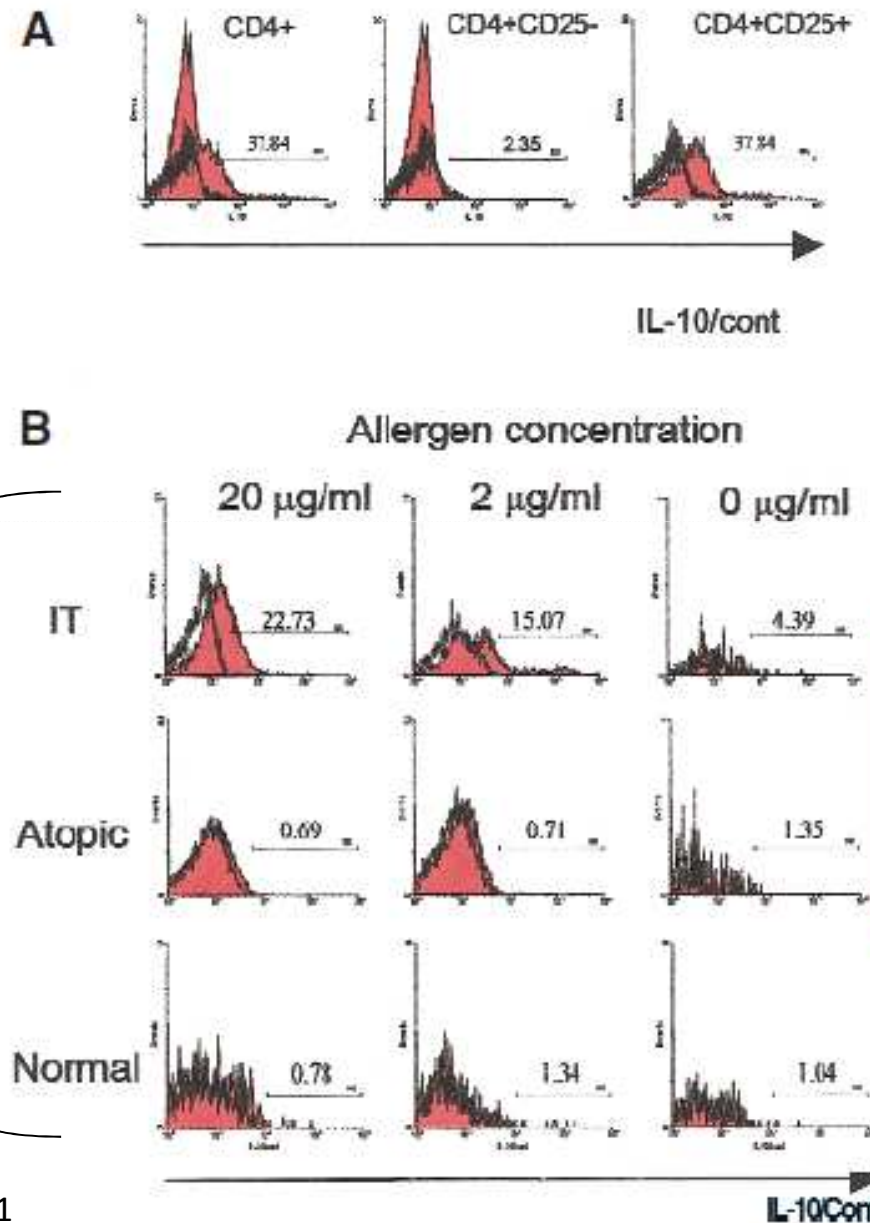
**Proliferação e proporção relativa de células TCD4⁺ CD25⁺
após estimulação Ag durante a IT**



Efeitos da IT sobre as células Treg

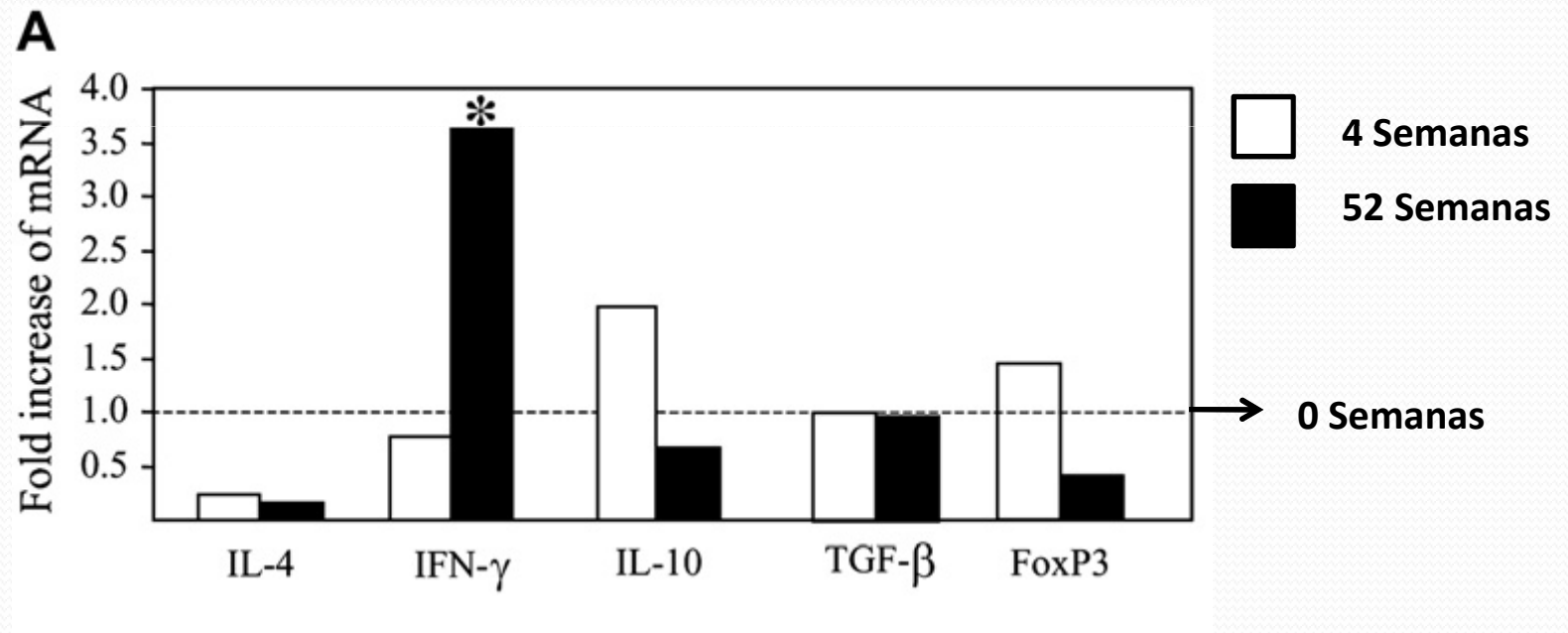
Expressão de IL-10 intracelular nas células T, após estimulação

Células T CD4⁺ CD25⁺



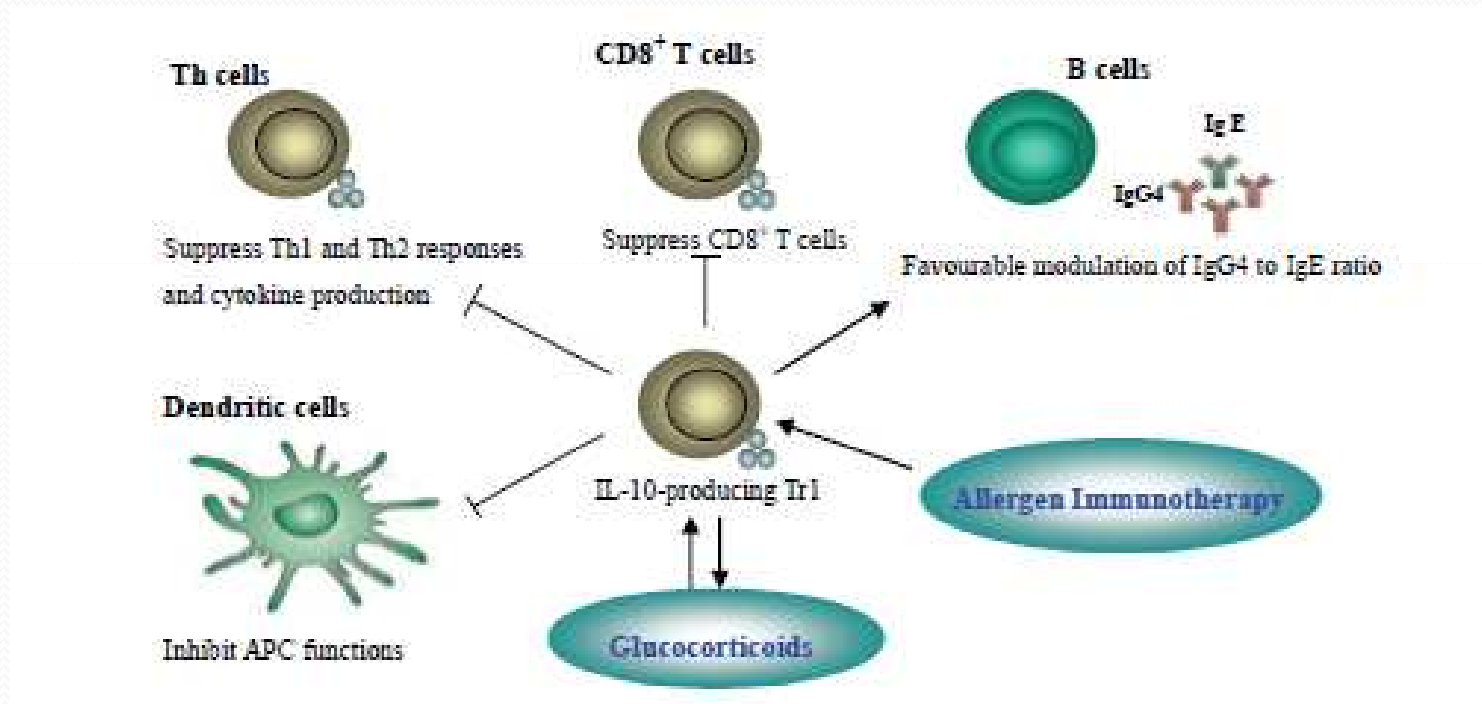
Efeitos da IT sobre as células Treg

Expressão de IL e de FoxP3 em culturas de estimulação de PBMC, durante a IT



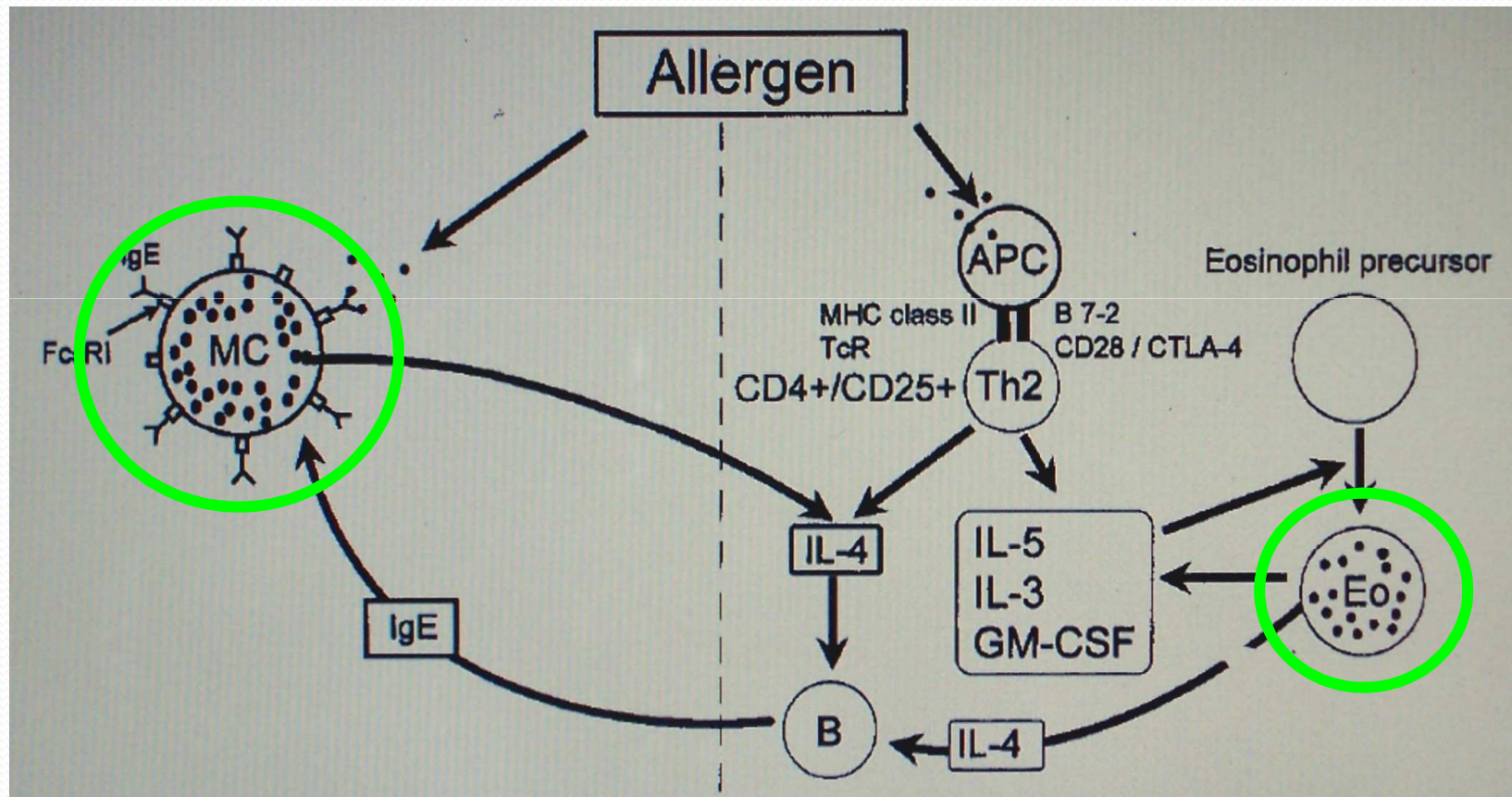
Bohle B *et al*, J Allergy Clin Immunol. 2007; 120(3): 707-13

O papel das Células Treg na imunoterapia



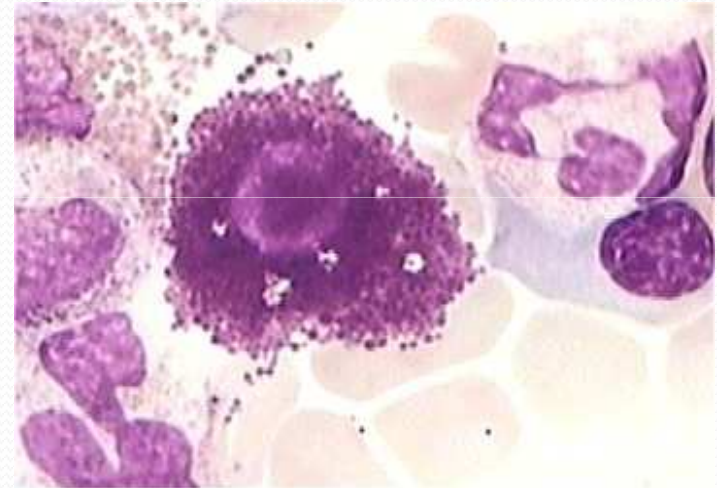
Wu K *et al*, Cell Mol Immunol. 2007; 4(4): 269-75

Efeitos da Imunoterapia em células inflamatórias

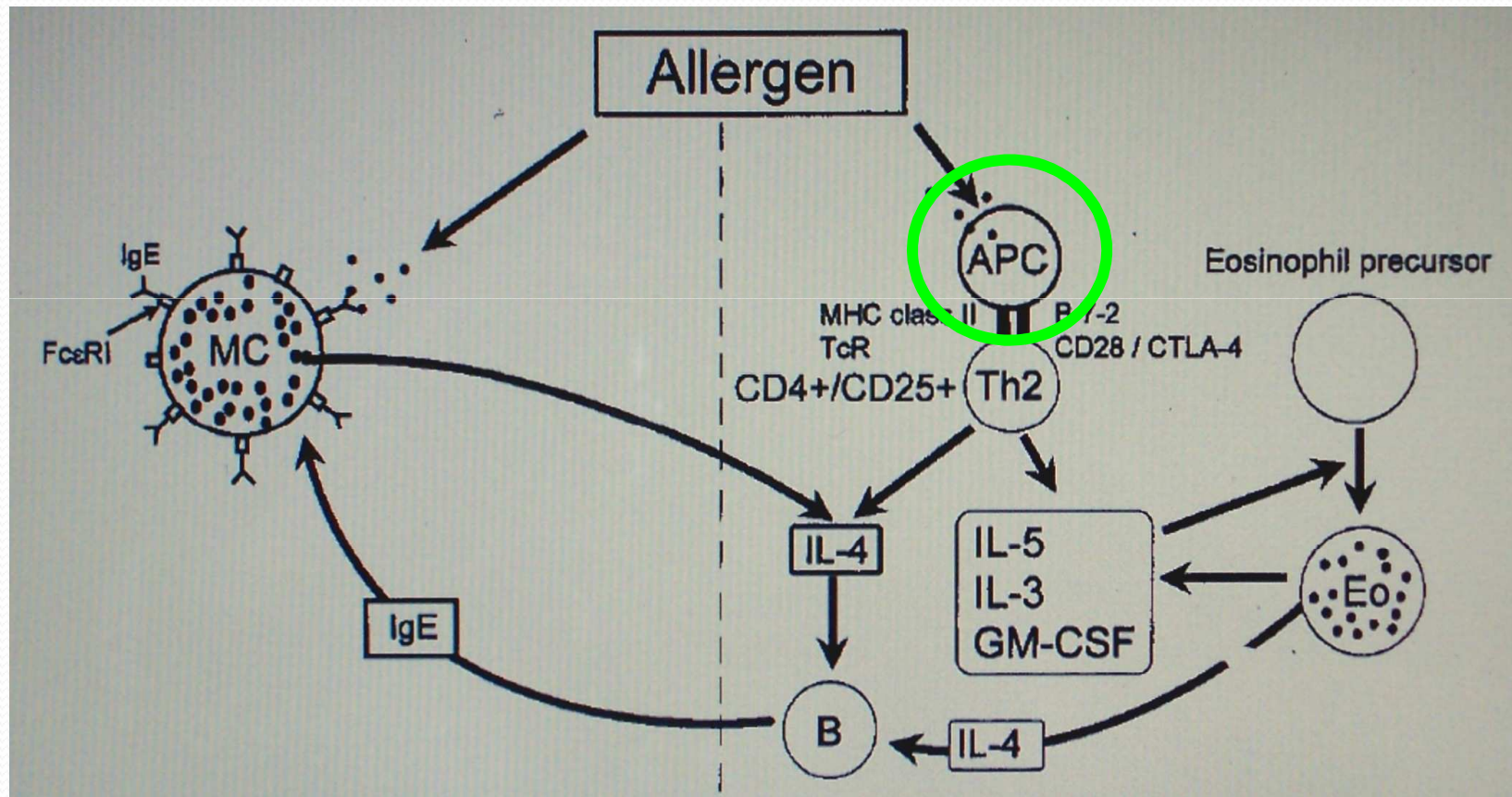


Efeitos da Imunoterapia específica nos mastócitos

- ↓ nº mastócitos tecidulares
- ↓ libertação de mediadores pré-formados
- ↓ produção de IL pró-inflamatórias



Efeitos da Imunoterapia específica nas APC



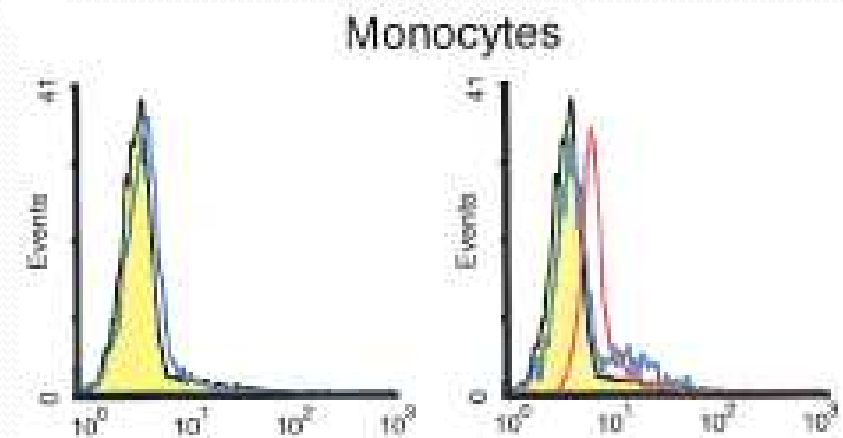
Efeitos da Imunoterapia específica nas APC

⇒ **Monócitos e células dendríticas**

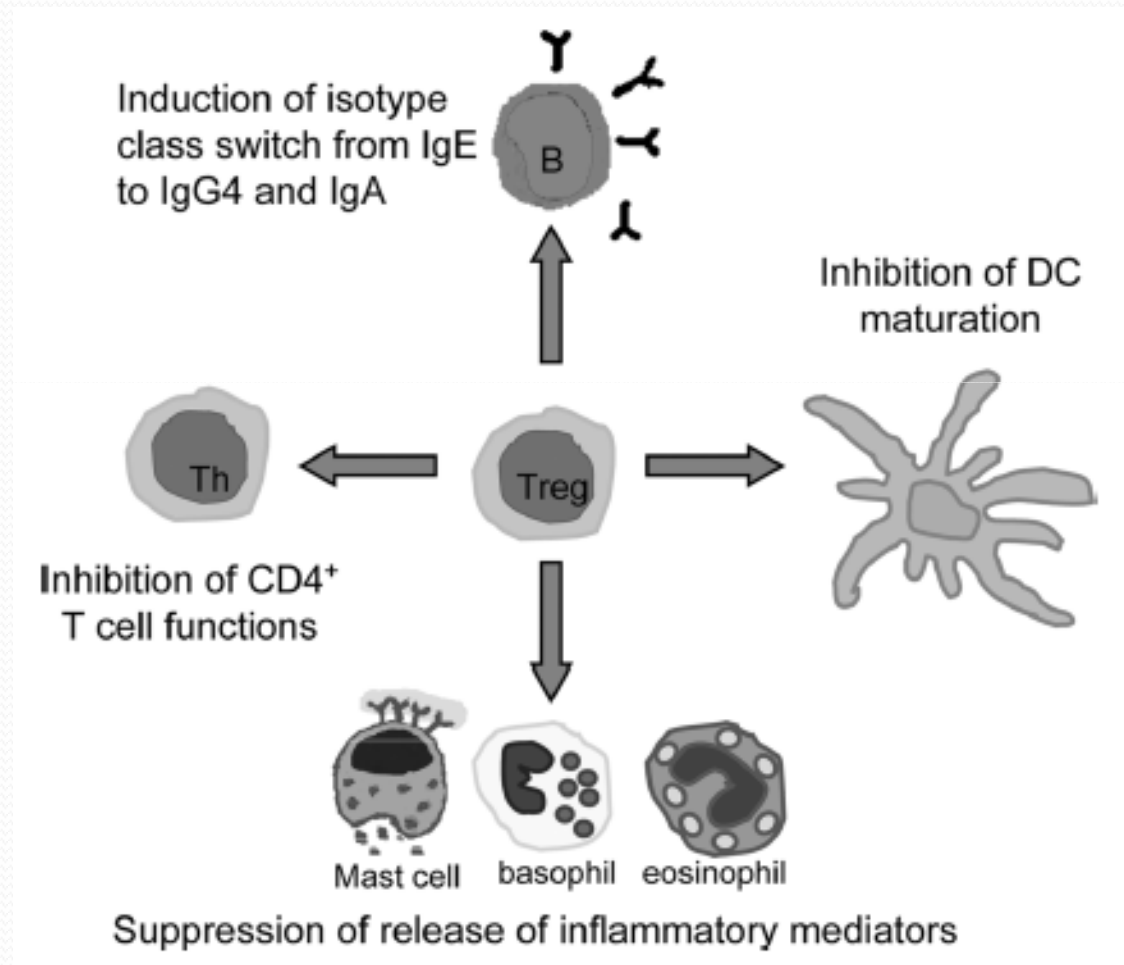
Supressão da apresentação facilitada IgE-mediada

⇒ **Monócitos**

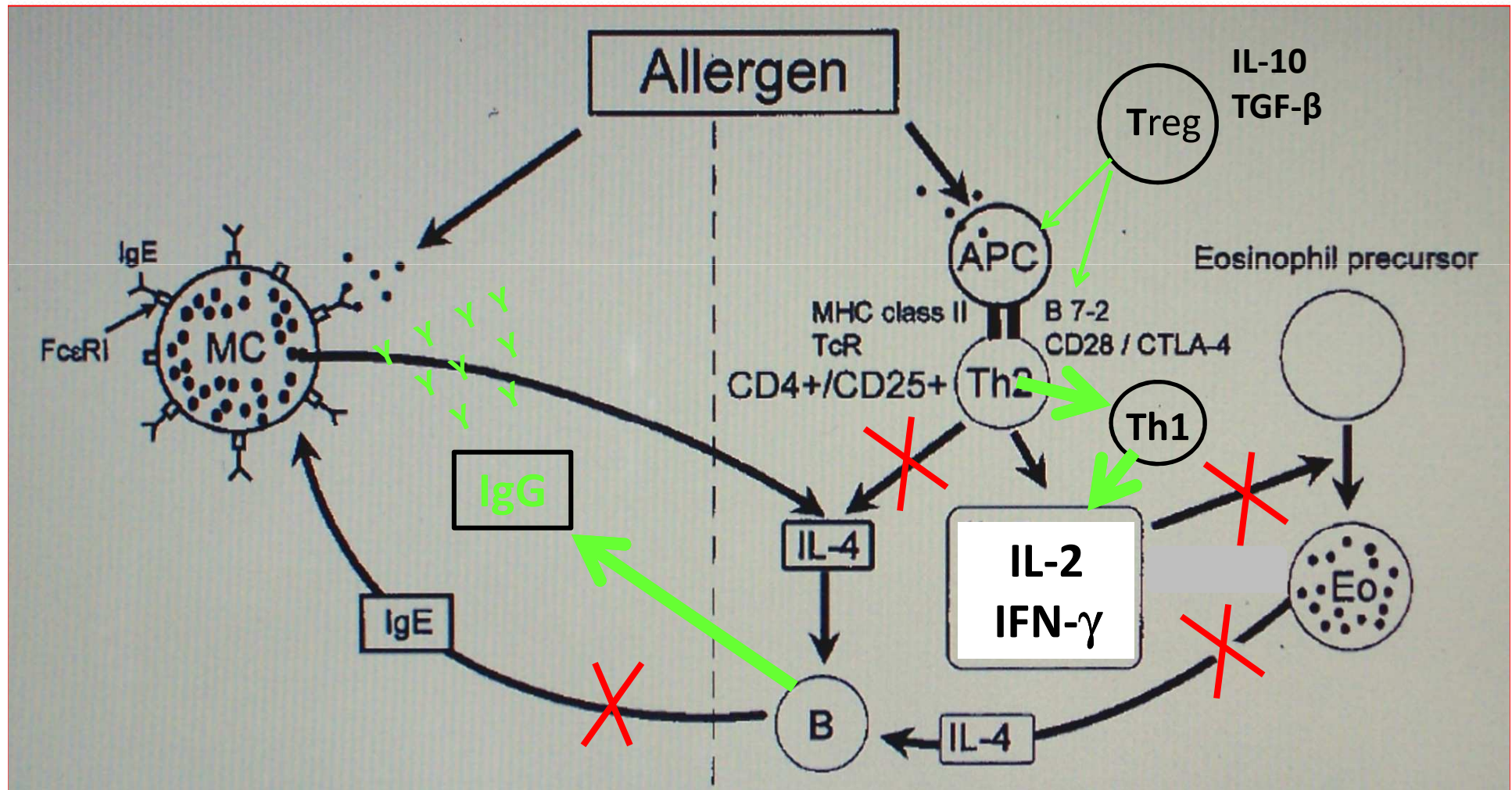
Incremento da produção de IL-10



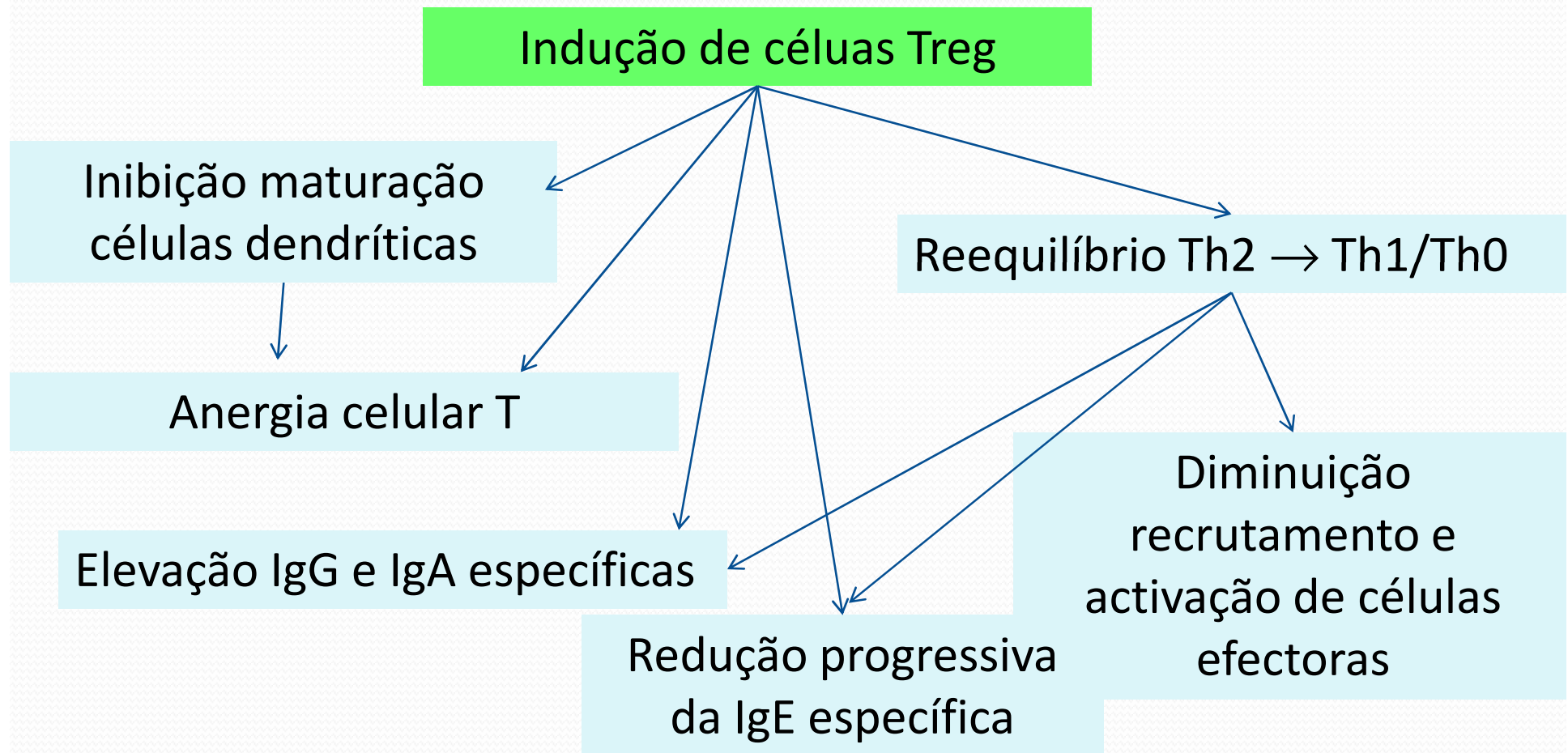
Imunoterapia: Treg e APC



Prováveis mecanismos imunitários inerentes à Imunoterapia específica



Resumo de mecanismos imunitários inerentes à IT específica



Relação:

Mecanismos / Protocolos de imunoterapia

- Doses crescentes de antígeno
- Intervalos crescentes de administração

ex:

Semanas		1	2	3	4	6	8	11	15	18	21	24	27	30
Concentrações	A (1x cc)	0,1	0,3	0,5	0,7									
	B (10x cc)					0,1	0,3	0,5	0,7					
	C (100x cc)									0,1	0,3	0,5	0,7	0,7

Volumes de inóculo (mL)

Obrigado

